

Medizinische Fakultät
der
Universität Essen

Zentrum für Kinderheilkunde
Abteilung für Allgemeine Pädiatrie
mit Schwerpunkt Neuropädiatrie

**Einfluss von Blutentnahmen aus einem Nabelarterienkatheter
auf das zerebrale Blutvolumen und die zerebrale Oxygenierung
bei sehr kleinen Frühgeborenen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Essen

Vorgelegt von
Britta - Maria Hüning
aus Essen
2002

Dekan: Univer.-Prof. Dr. med. Hans Grosse-Wilde
1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Roll
2. Gutachter: Univer.-Prof. Dr. med. F. Fandrey

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Oktober 2002

Veröffentlichung der Dissertationsarbeit:

Roll, C., Hüning, B., Käunicke, M., Krug, J., Horsch, S. (2000):

Umbilical artery catheter blood sampling decreases cerebral blood volume and oxygenation in very low birthweight infants.

Acta Paediatr. 89, 862-6.

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	8
1.1	ENTWICKLUNG DER NEONATOLOGIE	8
1.2	HIRNBLUTUNG UND PERIVENTRIKULÄRE LEUKOMALAZIE: PATHOGNESE UND BEDEUTUNG FÜR DIE LANGZEITMORBIDITÄT FRÜHGEBORENER	8
1.3	EINFLUSS DIAGNOSTISCHER UND THERAPEUTISCHER MAßNAHMEN AUF DAS ZEREBRALE BLUTVOLUMEN UND DIE OXYGENIERUNG	11
1.4	NABELARTERIENKATHETER BEI FRÜHGEBORENEN	13
1.5	BLUTENTNAHMEN AUS DEM NABELARTERIENKATHETER	14
1.6	FRAGESTELLUNG	15
1.7	AUSWAHL DER METHODEN	15
2	METHODIK UND PATIENTEN	16
2.1	NAHINFRAROTSPEKTROSKOPIE (NIRS)	16
2.1.1	PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN	16
2.1.2	ABSORPTIONSEIGENSCHAFTEN VON HÄMOGLOBIN UND CYTOCHROMOXYDASE	19
2.1.3	DIE PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG DER MESSPARAMETER	20
2.1.4	ABGELEITETE PARAMETER: CBV UND HbD	21
2.1.5	TECHNISCHE REALISIERUNG	22
2.1.6	VALIDIERUNG DER NAHINFRAROTSPEKTROSKOPISCHEN METHODIK	26
2.2	MONITORÜBERWACHUNG	27
2.3	PATIENTENKOLLEKTIV	30
2.4	STUDIENPROTOKOLL	33
2.5	DATENAUSWERTUNG UND STATISTISCHE ANALYSE	38
3	ERGEBNISSE	40
3.1	BLUTENTNAHME	40
3.1.1	ASPIRATION	40
3.1.2	RÜCKGABE DES MISCHBLUTES	41
3.1.3	SPÜLUNG MIT PHYSIOLOGISCHER KOCHSALZLÖSUNG	41

3.2	ANALYSE DER MESSUNGEN ANHAND DER GRAPHISCHEN DARSTELLUNG DER NIRS-PARAMETER	42
3.3	NIRS-PARAMETER	44
3.3.1	OXYGENIERTES HÄMOGLOBIN (O ₂ Hb)	44
3.3.2	DESOXYGENIERTES HÄMOGLOBIN (HHb)	45
3.3.3	GESAMTHÄMOGLOBIN (THb)	47
3.3.4	ZEREBRALES BLUTVOLUMEN (CBV)	48
3.3.5	HÄMOGLOBINDIFFERENZ (HbD)	50
3.4.	VITALPARAMETER	51
3.4.1	HERZFREQUENZ (HF)	51
3.4.2	PULSOXYMETRISCH GEMESSENE SAUERSTOFFSÄTTIGUNG (SPO ₂)	52
3.4.3	MITTLERER ARTERIELLER BLUTDRUCK (RR(MITTEL))	53
3.4.4	TRANSKUTAN GEMESSENER SAUERSTOFFPARTIALDRUCK (TCO ₂)	53
3.4.5	TRANSKUTAN GEMESSENER KOHLENDIOXIDPARTIALDRUCK (TCCO ₂)	54
4	DISKUSSION	56
4.1	INTERPRETATION DER ERGEBNISSE	56
4.2	KLINISCHE RELEVANZ DER ERGEBNISSE	60
4.3	NEUE FRAGESTELLUNGEN	63
5	ZUSAMMENFASSUNG	66
6	LITERATURVERZEICHNIS	67
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS, ANLAGEN UND TABELLEN	74
<u>ANHANG</u>		
DANKSAGUNG		76
LEBENS LAUF		78

Abkürzungsverzeichnis

CBF	zerebraler Blutfluss (cerebral blood flow)
CBV	zerebrales Blutvolumen (cerebral blood volume)
Cyt aa ³	Cytochromoxidase, Cytochrom aa ³
DPF	differential pathlength factor
HbD	Hämoglobindifferenz, Oxygenierungsindex
HFO	high frequency oscillation
HHb	desoxygeniertes Hämoglobin
NAK	Nabelarterienkatheter
NCPAP	nasal continous positive airway pressure
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
O ₂ Hb	oxygeniertes Hämoglobin
OD	Optische Dichte
PCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PIVH	peri-/intraventrikuläre Hämorrhagie
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Surfactantmangelsyndrom (respiratory distress syndrom)
SD	Standardabweichung
SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation
SpO ₂	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
tc	transcutan gemessen
tHb	totales Hämoglobin, Gesamthämoglobin
ns	nicht signifikant
Wo	Wochen

1. Einleitung

1.1 Entwicklung in der Neonatologie

In den letzten zwei Jahrzehnten haben sich die Überlebenschancen sehr kleiner Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g deutlich verbessert (22,23,51,52,53). Auf neonatologischen Intensivstationen finden sich heute nicht selten Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 500 g. Definitionsgemäß spricht man von sehr kleinen Frühgeborenen bei einem Geburtsgewicht unter 1500 g und von extrem kleinen Frühgeborenen bei einem Geburtsgewicht unter 1000 g. Die Grenze der Überlebensfähigkeit wird für ein Gestationsalter von 22 - 23 Wochen angegeben (29,34,59).

Diese Erfolge sind auf Verbesserungen der prae-, peri- und postnatalen Versorgung von Schwangeren und Frühgeborenen und insbesondere auf die enge Kooperation zwischen Geburtshilfe und Neonatologie zurückzuführen. Nachdem die Mortalität gesenkt werden konnte, steht heute die Sorge um die Langzeitmorbidity ehemaliger Frühgeborener im Vordergrund. Daher sind wissenschaftliche Fragestellungen von vorrangigem Interesse, die Maßnahmen untersuchen, welche zur Reduktion von Langzeitmorbidity beitragen und damit die Lebensqualität der Kinder und ihrer Familien verbessern (28).

1.2 Hirnblutung und periventrikuläre Leukomalazie: Pathogenese und Bedeutung für die Langzeitmorbidity Frühgeborener

Intra- und periventrikuläre Hirnblutungen (PIVH) und die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) sind die typischen zerebralen Läsionen des sehr kleinen Frühgeborenen. Beide haben einen erheblichen Einfluss auf die Langzeitmorbidity betroffener Kinder (57,58).

Die Einteilung der Hirnblutungen des Frühgeborenen erfolgte nach Papile (38) in vier Schweregrade. Eine Blutung ersten Grades ist auf die subependymale germinale Matrix beschränkt. Blutungen zweiten und dritten Grades sind

Ventrikeleinbruchblutungen, die von der germinalen Matrix ausgehen und nach quantitativer Ausfüllung der Ventrikel unterschieden werden. Als Grad IV-Blutung beschrieb Papile eine Blutung mit Parenchymbeteiligung, die sich typischerweise in der periventrikulären Region auf der Seite einer Ventrikelblutung befindet. Volpe schlug eine Modifizierung der Klassifikation vor, bei der die periventrikuläre, parenchymatöse Blutung separat beschrieben wird (58). Pathologische Untersuchungen wiesen darauf hin, dass die parenchymatöse Blutung als ipsilaterale, venöse hämorrhagische Infarzierung nach Obstruktion der medullären Venen durch eine Blutung in die germinale Matrix und/oder in das Ventrikelsystem entsteht. Diese Hypothese wurde durch dopplersonographische Untersuchungen von Taylor untermauert (49).

Die Blutungen manifestieren sich zu 90% innerhalb der ersten 72 Lebensstunden. Die Prognose nach einer Hirnblutung hängt von ihrem Schweregrad, dem Ausmaß der Parenchymläsion und der Entwicklung eines posthämorrhagischen Hydrocephalus ab. Verglichen mit Frühgeborenen ohne Hirnblutung ist die Mortalität und Langzeitmorbidity bei Frühgeborenen mit Blutungen I. und II. Grades nicht oder nur unwesentlich erhöht. Etwa ein Viertel aller Kinder mit Blutungen Grad II entwickeln eine progressive Ventrikeldilatation und haben ein leicht erhöhtes Risiko für eine bleibende mentale oder motorische Entwicklungsstörung. Blutungen III. Grades haben eine Sterblichkeit von 20%. 50% der überlebenden Kinder zeigen neurologische Auffälligkeiten. Hierbei wird eine progressive Ventrikeldilatation in 55% der Fälle beobachtet. Die schlechteste Prognose haben Frühgeborene mit einem periventrikulären hämorrhagischen Infarkt. Die Hälfte dieser Kinder verstirbt, 80-90% der überlebenden Frühgeborenen zeigen eine deutliche motorische und/oder intellektuelle Behinderung (55,58).

Die Pathogenese der Hirnblutungen ist multifaktoriell. Azidose und Hypoxie, Störungen der Blutgerinnung und Thrombozytenfunktion und Änderungen des zerebralen Blutflusses und des zerebralvenösen Drucks spielen eine wichtige Rolle (56,58). Die Prädispositionsstellen für die Blutungen sind die zarten, vulnerablen Kapillaren der germinalen Matrix, umgeben von unreifem extravaskulärem Mesenchym. Diese stark durchbluteten Gefäße haben ein

relativ großes Lumen und besitzen nur eine Endothelschicht, wodurch sich ihre Vulnerabilität gegenüber Blutdruckschwankungen und plötzlichen Volumenerweiterungen erklärt.

Die PVL ist das strukturelle Korrelat einer hypoxisch-ischämischen Läsion im Bereich der periventrikulär gelegenen weißen Substanz (58). Dieses periventrikuläre Marklager liegt wie an einer Wasserscheide zwischen den Versorgungsgebieten der A. cerebri anterior sowie Ästen der A. cerebri media und der A. carotis interna. Eine Ischämie hat mehr oder weniger große Substanzdefekte in Form von Nekrosen und später Zysten zur Folge. Im weiteren Verlauf kann es zudem zu einer Hirnatrophie mit einer Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume kommen. Im Gegensatz zur hämorrhagischen Infarzierung ist die PVL stets symmetrisch und linear um die Seitenventrikel angeordnet. In den ersten Tagen wird sonographisch lediglich eine Echogenitätsvermehrung um die Seitenventrikel sichtbar, was die Diagnosestellung erschwert. Die Zysten werden erst zwischen dem 10. und 30. Tag identifiziert. Häufig liegt eine Koinzidenz von hämorrhagischer Infarzierung und PVL vor. Dabei tritt die Ischämie wahrscheinlich sekundär nach venöser Obstruktion durch die Blutung auf. Als Folge der PVL kommt es mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Schädigung vor allem der kortikospinalen Bahnen mit der Folge einer spastischen Diplegie der Beine. Des Weiteren können auch Bahnen zur Sehrinde und zum Sprachzentrum geschädigt werden. Die Prognose ist - wie die der hämorrhagischen periventrikulären Infarzierung - vergleichbar ungünstig.

Während die PVL auf Hypotension und Minderdurchblutung der periventrikulären Grenz- und Endstromareale zurückzuführen ist, wird bei der PIVH angenommen, dass die fragilen unreifen Kapillaren der germinalen Matrix aufgrund von Störungen des zerebralen Perfusionsdrucks rupturieren und damit Ausgangspunkt und Ursache größerer Blutungen sind. Beide Läsionen - PIVH und PVL - werden also auf Störungen der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung zurückgeführt (41).

1.3 Einfluss diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen auf das zerebrale Blutvolumen und die Oxygenierung

Eine kausale Therapie der Hirnblutung gibt es bislang nicht. Daher liegt das ganze Augenmerk auf der Prävention einer potentiell vermeidbaren postnatalen Hämorrhagie. Dies setzt einen hohen Qualitätsstandard der neonatalen Versorgung in speziellen Zentren voraus. Mehrere Studien zeigten, dass diagnostische und therapeutische Maßnahmen am sehr kleinen Frühgeborenen Veränderungen der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung induzieren können (37). Untersuchungen wie diese, und nicht zuletzt auch unsere, sind daher wichtig, um Risikofaktoren aufzudecken, die für das Kind schonendste Art und Weise der Behandlung und Pflege zu finden und neue Standards für die Versorgung der sehr kleinen Frühgeborenen aufzustellen.

Volpe formulierte die wichtigsten postnatalen Risikofaktoren: Asphyxie mit Reanimation, fluktuierender zerebraler Blutfluss, systemische Blutdruckspitzen, Hyperkapnie und eine beeinträchtigte Blutgerinnung (56,58). Er verweist auf eine Untersuchung Perlmanns, der systemische Blutdruckschwankungen in Korrelation zu dopplersonographisch sichtbaren fluktuierenden intrazerebralen Blutflüssen bei beatmeten Frühgeborenen beschrieb (39). Diese waren signifikant häufig mit intrakraniellen Blutungen vergesellschaftet. Es zeigte sich, dass Schwankungen systemischer Blutdruckwerte bei unreifer Autoregulation ungehemmt an das Gehirn weitergegeben werden. Diese systemischen wie zerebralen Schwankungen wurden von einigen Autoren mit der maschinellen Beatmung in Verbindung gebracht, insbesondere dann, wenn das Frühgeborene nicht synchron mit der Maschine atmete (39,15). Interessanterweise stellten sie ferner eine Verminderung der Variabilität der intrazerebralen Flusskurve durch die Anwendung von Muskelrelaxantien fest.

Zu einer Zunahme des zerebralen Blutflusses (CBF) kommt es bei pflegerischen Maßnahmen, wie etwa dem endotrachealen Absaugen. Volpe und Perlmann beschrieben einen dopplersonographisch gemessenen Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit in der A. cerebri anterior sowie des Blutdrucks, der Herzfrequenz und des intrakraniellen Drucks (40). Ergänzt wurden diese

Ergebnisse durch Nahinfrarotspektroskopische (NIRS)-Studien, wie sie Shah und Skov et al. durchführten (45,47). Es zeigte sich, dass endotracheales Absaugen zu einer transienten Hypoxie führte, die eine zerebrale Vasodilatation induzierte. Diese Effekte konnten teilweise durch eine Präoxygenierung vor dem Absaugen vermieden werden. Skov und Mitarbeiter vermuten, dass die in diesem Zusammenhang beobachteten Änderungen des zerebralen Blutvolumens auf Änderungen der CO_2 -Konzentration zurückzuführen sind, die mit einer Zunahme der zerebralen Durchblutung einhergehen. Wir haben in einer früheren Untersuchung das endotracheale Absaugen mit der Surfactantapplikation verglichen (44). Im Gegensatz zu einigen anderen älteren Studien zur Surfactantapplikation (19,45,48) konnten wir keine plötzlichen Änderungen des zerebralen Blutvolumens oder eine Abnahme der zerebralen Oxygenierung feststellen. Vielmehr blieb das zerebrale Blutvolumen (CBV) stabil. Allerdings kam es innerhalb eines Zeitraumes von 10 Minuten bei vielen Frühgeborenen zu einer signifikanten Zunahme der zerebralen Oxygenierung. Diese Diskrepanz unserer Ergebnisse zu denen anderer Studien resultierte wahrscheinlich aus der unterschiedlichen Vorgehensweise bei der Applikation des Surfactants - vor allem der manuellen Beatmung nach der Applikation zur Optimierung der Verteilung der Substanz und damit der Vermeidung eines Anstiegs des Kohlendioxidpartialdrucks (PCO_2). Durch die Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnte bei einem Vergleich der Surfactantapplikation mit dem endotrachealen Absaugen zudem gezeigt werden, dass eine signifikante Reduktion der zerebralen Oxygenierung nur nach dem Absaugen, nicht aber nach Surfactantgabe auftrat (42,44). Ein Abfall der Herzfrequenz und der Sauerstoffsättigung zeigte sich in beiden Fällen. Während es sich bei den oben untersuchten Maßnahmen um relativ eingreifende Manipulationen am Frühgeborenen handelt, stellen Temperaturmessungen schmerzarme bzw. schmerzfreie Prozeduren dar. Doch unsere Untersuchungsgruppe konnte zeigen, dass die vermeintlich geringe Belastung einer Temperaturmessung bei Frühgeborenen ebenfalls zu einem Abfall der zerebralen Oxygenierung führte (43). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass viele der durchgeführten Maßnahmen bei Frühgeborenen ein Weinen des Kindes auslösen. Es ist

bekannt, dass es dabei zu Schwankungen des intrathorakalen, des systemischen und auch des intrakraniellen Drucks kommen kann. Brazy und Bucher et al. untersuchten diesen Effekt des Schreiens auf die zerebrale Durchblutung mit NIRS (6,10).

Oszillierende Schwankungen des CBV und der Oxygenierung werden mit zyklischer Beeinträchtigung des venösen Rückflusses erklärt.

Obwohl die Blutentnahme aus einem Nabelarterienkatheter (NAK) schmerzfrei ist und kein Weinen des Kindes induziert, stellte Lott et al. fest, dass sich die zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten auch während der Blutentnahme aus einem NAK veränderten (35). Offen lässt diese dopplersonographische Studie allerdings die Frage der zerebralen Oxygenierung. Unsere NIRS-Untersuchung sollte an diesem Punkt ansetzen.

1.4 Nabelarterienkatheter bei Frühgeborenen

Die Anlage eines NAK ist ein Standardverfahren in der neonatalen Intensivmedizin. Der Katheter erlaubt eine kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung, arterielle Blutgasanalysen und diagnostische Blutentnahmen. Die Anlage des Katheters erfolgt bei sehr kleinen Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom und/oder Blutdruckinstabilität zumeist am ersten Lebenstag.

Es gibt 2 Positionen, in die der Katheter üblicherweise vorgeschoben wird. Die hohe Position befindet sich oberhalb des Diaphragmas (Th 6-10) in der descendierenden Aorta, die tiefe Position liegt oberhalb der Aortenbifurkation (L 3), jenseits des Abgangs der Nierenarterien. Metaanalysen sprechen für die Anlage des NAK in hoher Position, weil es hierbei weniger häufig zu peripherischämischen Komplikationen und zu Thrombosen kommt und eine längere Gebrauchsfähigkeit des Katheters besteht. Da gezeigt werden konnte, dass Katheter aus Polyurethan und solche mit nur einer Öffnung an der Spitze die geringsten Komplikationen induzieren, werden nur noch solche Katheter eingesetzt (2,3,4). Ihre Handhabung variiert von Intensivstation zu Intensivstation erheblich. Wir sehen mehrere Vorteile in der frühzeitigen Anlage eines NAK bei sehr kleinen Frühgeborenen: invasive Blutdruckmessung,

arterielle Blutgasgewinnung, keine Notwendigkeit von wiederholten Venenpunktionen zur Applikation von Medikamenten und Infusionslösungen in den ersten Lebenstagen und schmerzfreie Blutentnahmen.

1.5 Blutentnahmen aus dem Nabelarterienkatheter

Bei einer Blutentnahme aus einem NAK wird ein Blutvolumen von 2 bis 3 ml innerhalb weniger Sekunden aspiriert und ein Teil dieses Blutes bzw. Blut-Infusionslösungs-Gemischs wieder injiziert. Ein Neugeborenes hat ein Blutvolumen von 80 bis 90 ml/kg, d.h. eine einmalige Blutentnahme entzieht dem 1000 g wiegenden Kind etwa 3,5% seines Blutvolumens. Diese Menge ist vergleichbar mit einer halben Blutspende eines Erwachsenen. Bei NIRS-Messungen über mehrere Stunden an extrem kleinen Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen fiel uns auf, dass es intermittierend zu einer Abnahme des oxygenierten zerebralen Hämoglobins (O_2Hb) kam, die zeitgleich mit einer Blutentnahme aus einem NAK auftrat. Wir stellten die Hypothese auf, dass die rasche Entnahme von Blut aus der Aorta zu Veränderungen der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung führen kann.

1.6 Fragestellung

Ziel dieser Studie war es, folgende Fragen, die sich aus oben geschilderter Problematik ergeben, zu beantworten:

- Induziert die Blutentnahme aus dem NAK bei sehr kleinen Frühgeborenen eine Reduktion des CBV und der zerebralen Oxygenierung?
- Welche Veränderungen treten während der verschiedenen Phasen - Aspiration, Rückgabe von Mischblut und Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung - der Blutentnahme auf ?
- Wie lange nach der Blutentnahme halten diese Effekte an?
- Lassen sich weitere Veränderungen von Vitalparametern (Herzfrequenz, arterielle Sauerstoffsättigung, Messwerte der transkutanen Messsonde für Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck, $tcPO_2$ und $tcPCO_2$) aufzeigen?

1.7 Auswahl der Methoden

Wir nutzten für unsere Studie zur Untersuchung des Effektes einer Blutentnahme auf die zerebrale Hämodynamik und Oxygenierung das nicht-invasive Verfahren der NIRS. Die NIRS ermittelt kontinuierlich Veränderungen des Gesamthämoglobins (tHb) und der Anteile an oxygeniertem (O_2Hb) und desoxygeniertem Hämoglobin (HHb). Sie erfordert nur eine geringe Manipulation am Kind, ist ohne Belastung über mehrere Stunden durchführbar und erfüllt damit die Prinzipien des „minimal handlings“. Änderungen der Hämoglobindifferenz/Oxygenierungsindex (HbD) und des CBV können berechnet werden.

Im Gegensatz zur NIRS ist die von vielen Untersucherguppen verwendete Doppler-Sonographie zwar einfach und kostengünstig durchführbar, beschränkt sich aber primär auf die Messung von Blutflussgeschwindigkeiten und ermittelt die Messdaten nur punktuell.

2. Methodik

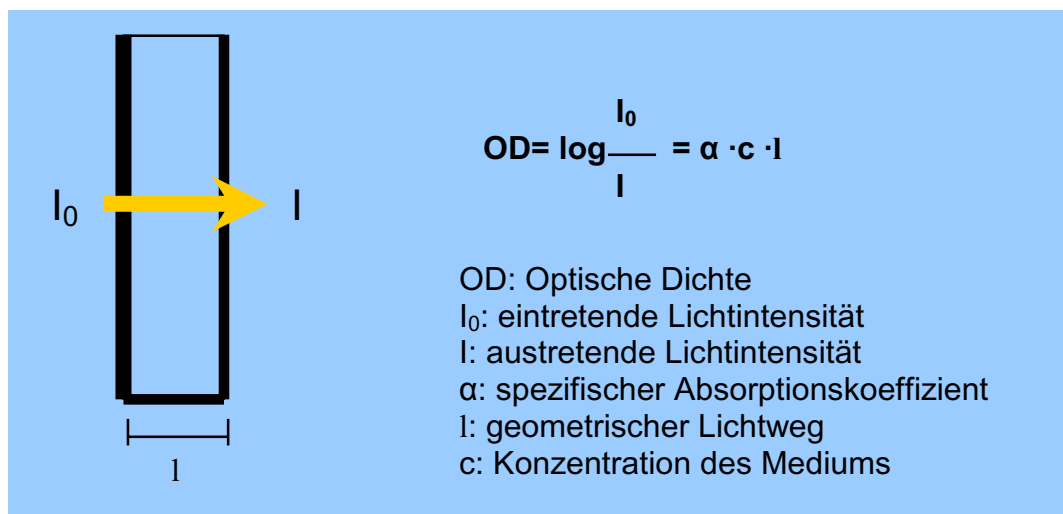
2.1 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Die NIRS ist eine nicht-invasive, optische Messmethode, die die Transparenz biologischer Gewebe für Licht des nahinfraroten Wellenlängenbereichs nutzt, um Konzentrationsänderungen lichtabsorbierender Substanzen zu bestimmen. Die wichtigsten lichtabsorbierenden Chromophore im menschlichen Gehirn sind das O₂Hb, das HHb sowie die Cytochromoxidase (Cyt aa³). Anhand der Absorptionsänderungen können Veränderungen des Oxygenierungszustandes des Blutes und Änderungen des Redoxzustandes der Cyt aa³ erfasst werden. 1977 beschrieb Jöbsis-Vander Vliet diese Zusammenhänge zum ersten Mal (30,31).

Die Messung der Absorption im Gewebe folgt ähnlichen Prinzipien wie die Absorptionsspektrophotometrie, die in vitro in der Labortechnik verwendet wird. Auch im medizinischen Bereich ist uns diese Methode bekannt. So beruht auch die Pulsoxymetrie, die längst in den klinischen Alltag Einzug hielt, auf dem Lambert-Beerschen Gesetz.

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Das Lambert-Beersche Gesetz beschreibt die optische Dichte (OD), die das Verhältnis der in ein Medium eintretenden Lichtintensität (I_0) zur austretenden Lichtintensität (I) bestimmt und sich aus dem Produkt des spezifischen Absorptionskoeffizienten des Stoffes im Medium (α), dessen Konzentration (c) und dem Lichtweg (l) zusammensetzt.



Lambert- Beersches Gesetz

Tritt Licht in ein Medium mit einer bestimmten Intensität (I_0) ein, so wird es auf seinem Weg durch das Medium abgeschwächt und tritt mit einer geringeren Intensität (I) wieder aus. Das Verhältnis I zu I_0 stellt eine exponentielle Funktion des absorbierenden Stoffes dar, d.h. die Abschwächung des Lichtes ist der Logarithmus (log) aus I zu I_0 .

Die Absorption (OD) ist proportional zur Konzentration des gelösten Stoffes (c), dem spezifischen, wellenabhängigen Absorptionskoeffizienten(α), sowie der optischen Weglänge (l). Der Absorptionskoeffizient ist eine Konstante, die die Absorptionseigenschaften eines Stoffes in Abhängigkeit von der Wellenlänge beschreibt.

Jede Substanz – O_2Hb , HHb und Cyt aa³ - besitzt spezifische Absorptionseigenschaften, die in vitro bestimmt und in vivo überprüft wurden (60).

Die verschiedenen Chromophore lassen sich anhand unterschiedlicher Absorptionsmaxima bei spezifischen Wellenlängen differenzieren. Will man die Konzentrationen mehrerer Chromophore bestimmen, ist daher eine Messung mit unterschiedlichen Wellenlängen erforderlich.

Jöbsis Vander Vliet beschrieb den nahinfraroten Wellenlängenbereich zwischen 700 und 900 nm als sogenanntes Fenster des Gewebes, bei dem die Transmission durch das Myokard- und Hirngewebe für Licht relativ gut ist. Im Infrarotbereich beträgt die Eindringtiefe des Lichtes 8-9 cm (12), die Absorption nimmt mit zunehmender Eindringtiefe stark ab und die Streuung bleibt gleich

(30,31). Das Lambert-Beersche Gesetz gilt nur für nicht-streuende Medien. Daher ist eine Modifikation des Gesetzes bei der Anwendung im menschlichen Körper erforderlich. Im heterogenen Gewebe ist der Weg (l), den ein Photon zurücklegt, nicht immer gleich. Durch die Streuung verlängert sich sein Weg, zudem gehen Lichtkörperchen verloren. Eine Korrektur des verlängerten Lichtweges erfolgt durch den sogenannten „differential pathlength factor“ (DPF). Der auftretende Photonenverlust wird durch den zusätzlichen Faktor G ausgeglichen.

Die modifizierte Form des Lambert-Beerschen Gesetzes lautet:

$$OD = \alpha \cdot c \cdot l \cdot DPF + G$$

Konzentrationsänderungen der einzelnen Chromophore führen zu einer Veränderung der OD. Bei bekanntem Absorptionskoeffizienten und konstantem Lichtweg lassen sich unter Verwendung der Korrekturfaktoren (DPF und G) Konzentrationsänderungen anhand von Änderungen der OD bestimmen (9, 21). Die Berechnung des Faktors G kann vernachlässigt werden, da bei stets gleicher Fixierung des Sensors es zwar von Kind zu Kind und auch intraindividuell zu kleinen Unterschieden kommen kann, die Position während einer Messung aber konstant bleibt. Problematischer gestaltet sich die Bestimmung des für die Quantifizierung der Messergebnisse notwendigen DPF. Mehrere Studien haben sich mit dieser Quantifizierung befasst (14,16,17,62). Für neonatales Hirngewebe variieren die Ergebnisse zerebraler Messungen bei unterschiedlicher Methodik zwischen 3,85 und 4,67 für den DPF. Die Tragweite dieser Varianz ist jedoch gering.

In unserem Gerät wurde der DPF aber auf einen Wert von 4,39 festgelegt. Konzentrationsänderungen der lichtabsorbierenden Substanzen werden daher anhand der Änderungen der optischen Dichte folgendermaßen berechnet:

$$c = \frac{OD}{\alpha \cdot l \cdot DPF}$$

2.1.2 Absorptionseigenschaften von Hämoglobin und Cytochromoxidase

Im Hirngewebe gibt es nur wenige lichtabsorbierende Substanzen mit charakteristischen Absorptionsspektren im Nahinfrarotbereich.

Die stärksten Chromophoren sind das Hämoglobin und die Cyt aa³. Hämoglobin kommt im Gewebe in oxygenierter und desoxygenierter Form vor. Je nach Oxygenierungszustand zeigt Hämoglobin ein spezifisches Absorptionsverhalten und lässt sich daher anhand der unterschiedlichen Absorptionsspektren differenzieren (60,32).

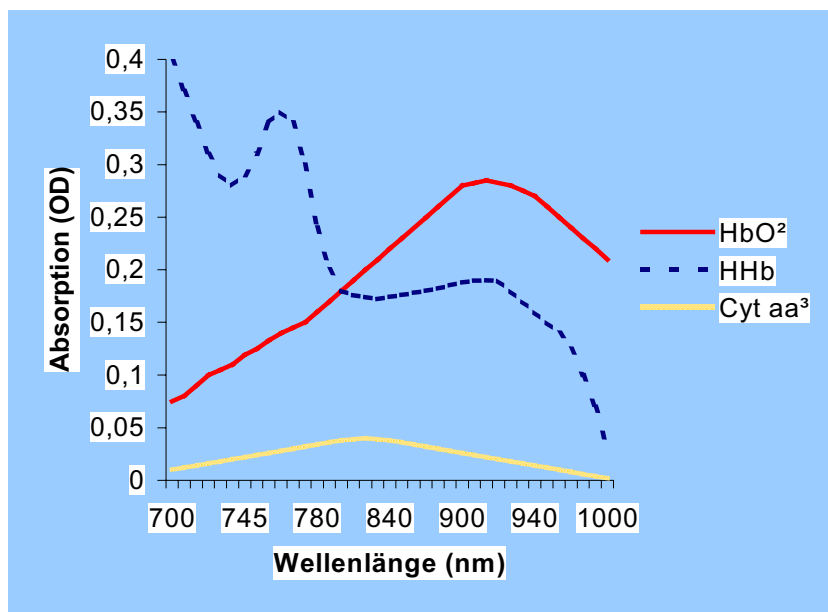


Abb.1 : Absorptionsspektren von Hämoglobin und Cyt aa³ modifiziert nach Wray, 1988 (60)

Die Absorptionsmaxima für das oxygenierte und das desoxygenierte Hämoglobin liegen bei unterschiedlichen Wellenlängen. Während es für das HHb im unteren Bereich des nahinfraroten Spektrums liegt, ist das Maximum des O₂Hb bei 850 nm.

Die Cyt aa³ zeigt nur im oxygenierten Zustand ein charakteristisches Absorptionsverhalten, dessen schwache Bandbreite zwischen 820 und 840 nm liegt (60). Bei Reduktion des Enzyms verschwindet die Absorptionsbande aus dem Nahinfrarotbereich. Änderungen des Spektrums spiegeln daher den Redoxzustand des Enzyms wider und enthalten Informationen über den zellulär verfügbaren Sauerstoff. Die spektroskopische Messung der oxygenierten Cyt aa³ wird allerdings dadurch erschwert, dass sie kein Absorptionsmaximum im Nahinfrarotspektrum zeigt, sondern vielmehr einen flachen Kurvenverlauf. Zudem kommt es zu einer Überlappung durch die Hämoglobin-Chromophoren. Auch die Konzentration des Enzyms im Gewebe ist gering gegenüber der des Hämoglobins.

2.1.3 Die physiologische Bedeutung der Messparameter

Hämoglobin

Das in den Erythrozyten enthaltene Hämoglobin erfüllt nicht nur die wichtige Funktion des Sauerstofftransportes im Blut, sondern ist durch die Bindungsmöglichkeit von Wasserstoff auch ein wesentlicher Bestandteil des Säure-Basen-Haushaltes.

Die Sauerstoffbindung erfolgt in Abhängigkeit vom PO₂, der Temperatur und dem pH-Wert des Blutes.

Bei der Bindung des Sauerstoffmoleküls an das zweiwertige Eisen des Hämoglobins verändert sich die Struktur des Proteins und damit dessen Absorptionsverhalten (33).

Die Oxygenierung des Blutes hängt unter physiologischen Bedingungen von dem Grad der Durchblutung und der Sauerstoffausschöpfung des Gewebes ab. Gemessene Konzentrationsänderungen des O₂Hb und des HHb spiegeln somit Änderungen der regionalen Durchblutung und des Sauerstoffbedarfs des Gewebes wider.

Cytochromoxydase

Die Cyt aa³ bildet den letzten Schritt des mitochondrialen Elektronentransportes der Atmungskette. Sie ist für etwa 90% des intrazellulären Sauerstoffverbrauchs im Rahmen der ATP-Produktion verantwortlich. In der oxydativen Phosphorylierung katalysiert sie ADP zu ATP.

Sie ist damit als wesentlicher Indikator der Energieversorgung der Zelle anzusehen. Anhand der Redoxänderungen könnten so theoretisch anoxische oder ischämische Zustände der Zelle detektiert werden, denn auch bei der Cyt aa³ ändert sich die Absorption mit dem Oxygenierungszustand. Verantwortlich für diese Änderung ist nach Jöbsis Vander Vliet das im Nahinfrarotbereich absorbierende Kupferzentrum (Cu) des Enzyms (30,31). Es bestehen jedoch Zweifel an der Übertragbarkeit der experimentellen Ergebnisse auf die Verhältnisse in vivo, sodass wir von einer Interpretation der Konzentrationsänderungen des Cyt aa³ Abstand nehmen.

2.1.4 Abgeleitete Parameter: CBV und HbD

Neben den direkt gemessenen Konzentrationsänderungen der Chromophore lassen sich weitere Parameter ableiten. Dazu zählen: Änderungen der Hämoglobindifferenz (ΔHbD) und des zerebralen Blutvolumens (ΔCBV). Zudem lässt sich unter Anwendung des Fick'schen Prinzips mit Hilfe eines Tracers der zerebrale Blutfluss (CBF) berechnen (18). Diese von Edwards vorgeschlagene Methode zur Bestimmung des CBF benutzt Sauerstoff als Tracer und ist auf schnelle Änderungen der arteriellen Sauerstoffkonzentration angewiesen, ein Verfahren, welches bei kranken Kindern nicht angewendet werden kann und auch oft bei gesunden Erwachsenen nicht realisierbar ist.

Der HbD berechnet sich aus der Differenz zwischen O_2Hb und HHb . Er ist damit ein Indikator für Veränderungen der zerebralen Oxygenierung und wird auch als Oxygenierungsindex bezeichnet (8). Unter Annahme eines stabilen Hämatokrits lässt sich mit Hilfe des tHb das CBV ermitteln (20,61):

$$CBV = 0,89 \cdot tHb / H \text{ (ml/100g)}$$

Dabei steht der Faktor 0,89 für das spezifische Gewicht des Hirngewebes, und H beschreibt die Hämoglobinkonzentration im großen Gefäß. Zur Berechnung wurde der aus der Blutprobe ermittelte Hämoglobinwert verwendet.

Manche Geräte, die den tHb nicht über die Absorptionsänderung am isosbestischen Punkt ermitteln, berechnen die Summe von O_2Hb und HHb , wie auch der von uns verwendete CRITIKON™ 2020.

2.1.5 Technische Realisierung

In der NIRS gibt es grundsätzlich zwei verschiedene Anwendungsmethoden: die Transmissions- und die Reflexionsmessung. Bei der Transmissionsmethode werden zwei Optoden biparietal an gegenüberliegenden Stellen des Schädels befestigt. Die eine Optode dient als Emittor, die andere ist der Detektor. Hierbei wird das transmittierte Licht vom Detektor erfasst.

Bei der heute fast ausschließlich eingesetzten Reflexionsmethode hingegen werden Emittor und Detektor nah beieinander auf einer Seite des Schädels fixiert. Hierbei wird das vom Gewebe reflektierte Licht detektiert.

Für die vorliegende Untersuchung wurde nach dem Reflexionsprinzip verfahren. Wir benutzten ein Nahinfrarotspektroskop CRITIKON® RedOx Monitor Modell 2020 der Firma JOHNSON & JOHNSON MEDICAL. Es ermöglicht eine kontinuierliche „real-time“ Erfassung von Änderungen des O_2Hb , des HHb , des tHb und der Cyt aa³. Hierfür steht Licht aus vier Laserdioden in vier verschiedenen Wellenlängen im Nahinfrarotbereich zur Verfügung: 776,5 nm, 819 nm, 871,4 nm und 908,7 nm. Der DPF wurde gemäß den oben genannten Grundlagen auf einen Wert von 4,39 festgelegt. Die Parameter werden einmal

pro Sekunde ermittelt und graphisch auf dem Display des Gerätes dargestellt. Die Software CRITIKON® Datalogger ermöglicht eine Datensicherung auf einem Computer sowie den Datenexport z.B. in ein Microsoft® Excel-Programm und damit eine Weiterverarbeitung der erhobenen Daten. Zur gleichzeitigen Aufzeichnung weiterer Parameter, z.B. vom bettseitigen HP-Monitor, wurde der CRITIKON RedOx-Monitor 2020 über ein analoges Interface mit dem HP 66 s-Monitor verbunden. Somit konnte neben der Aufzeichnung der NIRS-Parameter eine gleichzeitige Erfassung z.B. der Herzfrequenz, des Blutdrucks, des partiellen Sauerstoffdrucks etc. mit unserem Computer erfolgen. Einmal pro Sekunde konnten so alle über einen Patienten erhobenen Daten zeitgleich dargestellt und gespeichert werden.

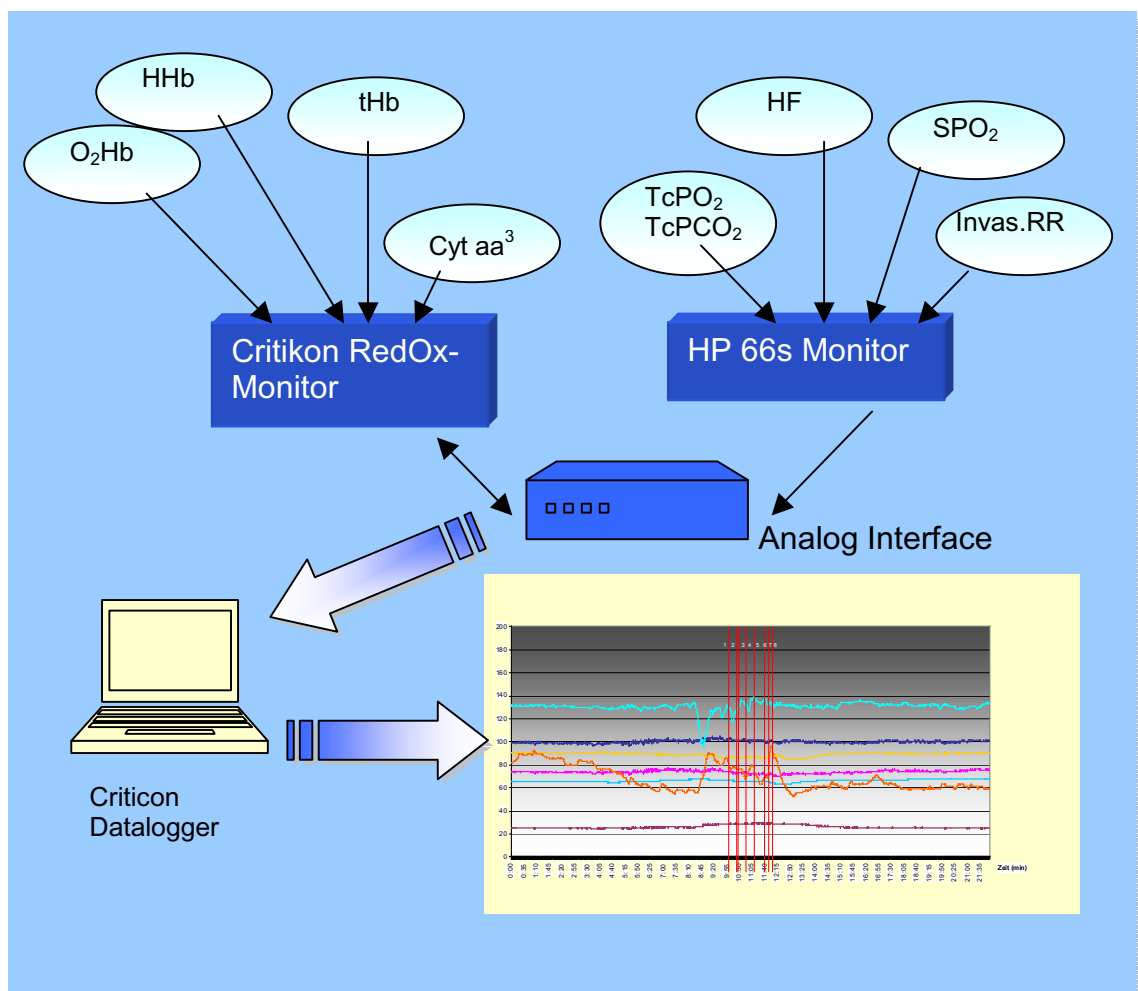


Abb.2: Schematische Darstellung des Messaufbaus.

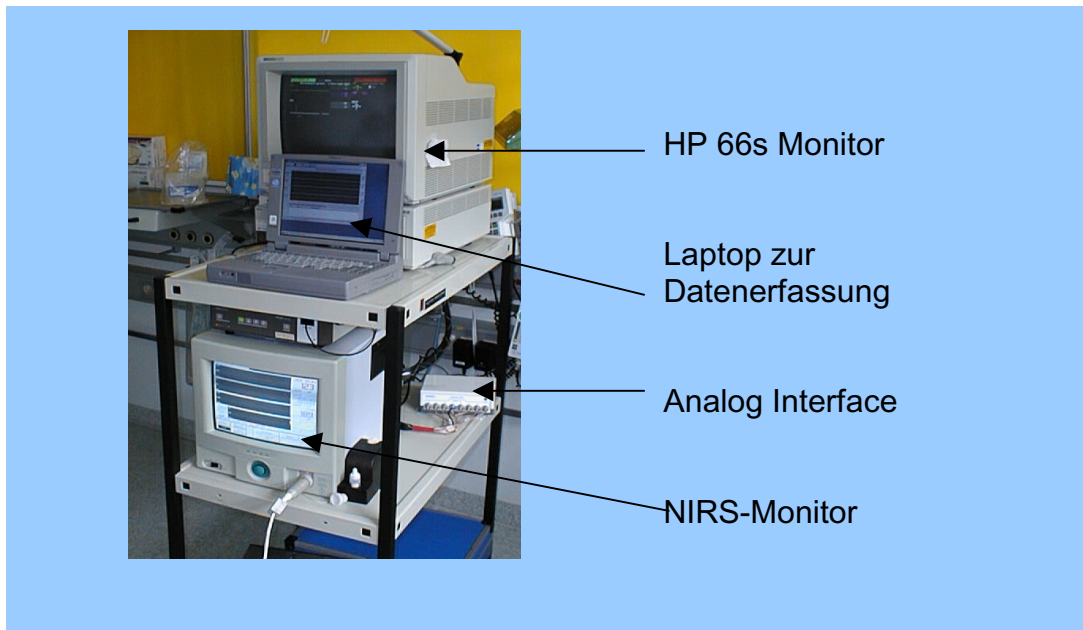


Abb. 3: Foto der Messanordnung

Zur Erfassung der NIRS-Parameter benutzen wir den Neonatalsensor der Firma JOHNSON & JOHNSON. Er hat eine Größe von etwa 6 x 3 cm, besteht aus flexiblem, hypoallergenem Polyurethan und hat eine dem Schädel gut anpassbare gebogene Auflagefläche. Dieser Sensortyp ist mit einem Laser und zwei Detektoren ausgestattet, die im Abstand von 10 und 35 mm vom Emittor entfernt platziert sind (s. Abbildung Nr.4).

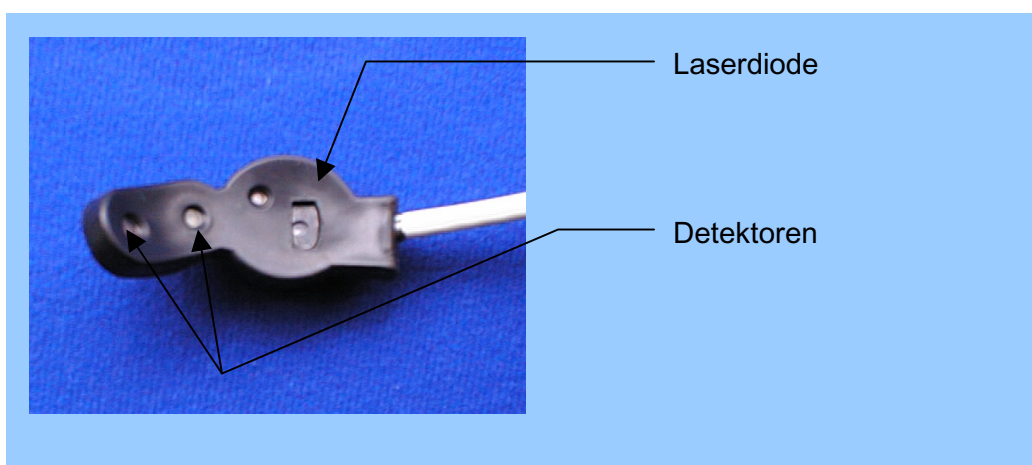


Abb.4 Foto des NIRS-Sensors

Aus den vier Laser-Sensoren wird monochromatisches Licht vier verschiedener Wellenlängen abwechselnd gepulst emittiert, das im Gerät von vier „solid state“ Laserdioden generiert und über ein flexibles Glasfaserbündel zum Kopfsensor des Patienten geleitet wird. Das hier emittierte Licht legt einen Weg durch Haut, Schädelkalotte, Hirnhäute, äußeren Liquorraum und Gehirn zurück.

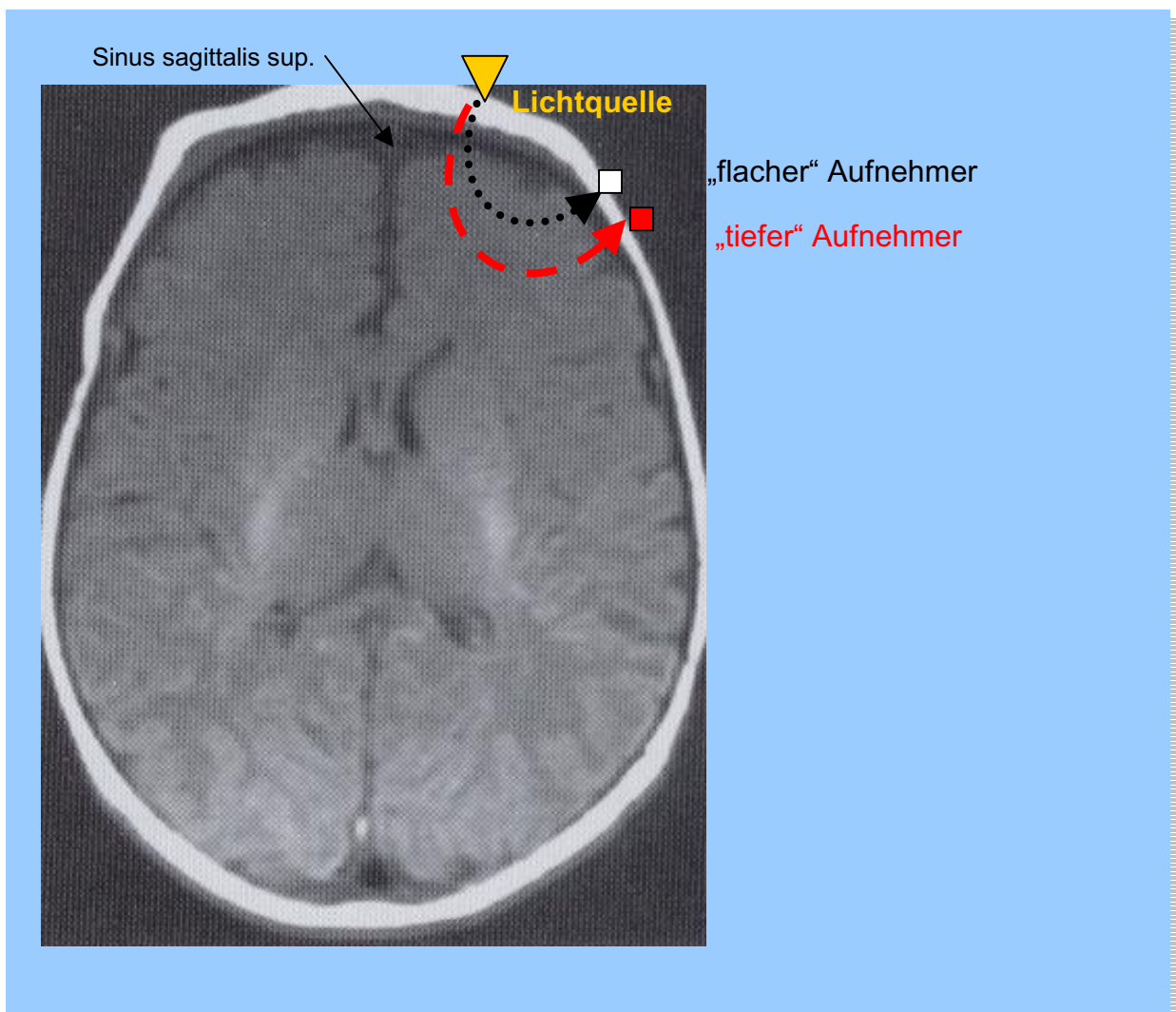


Abb.5: Schematische Darstellung der Sensorfunktion

Von diesen Strukturen wird das Licht reflektiert und gelangt so zu den beiden Detektoren zurück zum Sensor. Modellrechnungen zeigen, dass die Photonen im Reflektionsmodus schematisch ein halbkreisförmiges Gewebevolumen zwischen Emittor und Detektor durchdringen (s.Abb.5) (13,27). Die beiden unterschiedlich platzierten Detektoren machen eine genaue Bestimmung der durch das Hirngewebe verursachten Reflexion möglich. Jener Detektor, der näher am Emittor sitzt („flacher“ Aufnehmer), erfasst vor allem Licht, welches von den extrazerebralen Geweben reflektiert wird, wohingegen der weiter entfernte Detektor („tiefer“ Aufnehmer) auch das Licht der tiefergelegenen Gewebsschichten auffängt. So wird eine Differenzierung des Ortes der Absorptionsänderung erreicht. Zudem ist es möglich, die Artefakte des extrazellulären Gewebes zu eliminieren: aufgezeichnete extrazerebrale Veränderungen des „flachen“ Aufnehmers werden von den intra- und extrazerebralen Änderungen des anderen Detektors subtrahiert. Das Ergebnis ist dann eine vornehmliche Erfassung intrazerebraler Parameter.

Zusätzlich verfügt der Sensor zwischen den Detektoren über eine Kalibrationsleuchtdiode, die Infrarotlicht zur Eichung der beiden Detektoren entsendet.

Die aufgefangenen Signale des Detektors werden getrennt nach Wellenlängen in elektrische Impulse konvertiert. Ein Mikrocomputer berechnet dann aus den Signalen unter Berücksichtigung der oben erwähnten Korrekturfaktoren für jede Wellenlänge die Werte der OD (60). Hieraus können dann - gemäß dem Lambert-Beerschen Gesetz - die Konzentrationsänderungen der unterschiedlichen Chromophore bestimmt werden. Für unsere Studie wählten wir eine dichte zeitliche Auflösung, indem die Dauer der Datenakkumulation (sample rate) auf eine Sekunde festgelegt wurde.

2.1.6 Validierung der Nahinfrarotspektroskopischen Methode

Die NIRS gilt als valides Verfahren zur Erfassung von Änderungen des zerebralen Blutvolumens und der Oxygenierung. Verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen sind zur Validierung der Methode gegenüber Standardverfahren durchgeführt worden. Brun et al. untersuchten an 11 neugeborenen Ferkeln die Validität der NIRS in Bezug auf die zerebrale

Oxygenierung und das CBV (8). Die Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung und der Sauerstoffsättigung im Sinus sagittalis superior wurde als Referenz zur zerebralen Oxygenierung herangezogen. Die Ermittlung des CBV erfolgte, sowohl mittels NIRS anhand der Konzentrationsänderungen des O₂Hb, als auch über die Indozyanin grün-Methode und zum anderen über 99m Technecium-markierte Erythrozyten. Die Änderungen des CBV wurden von den ermittelten Werten des tHb abgeleitet. Es bestand eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen der zerebralen Oxygenierung und den Messwerten für die arterielle und venöse Sauerstoffsättigung in den zerebralen Gefäßen. Es zeigte sich, dass die NIRS venöses und arterielles Blut in einem Verhältnis von 2:1 erfasst. Für das CBV konnten die Untersucher keine zuverlässige Korrelation zwischen der NIRS-Messung und den radioaktiv ermittelten Werten feststellen. Ganz anders verhält es sich dagegen bei der Untersuchung von Barfield et al. (1). Diese Studiengruppe untersuchte das CBV mittels 125J-markiertem Serumalbumin und 51Cr-markierten Erythrozyten bei fetalen Lämmern. Das totale zerebrale Blutvolumen - mit NIRS gemessen - korrelierte gut mit der Standardmethode und kam den Werten, die bei Neugeborenen ermittelt wurden, ebenfalls sehr nahe.

Zur Validierung des mit NIRS gemessenen CBF wurde ein Vergleich mit der 133Xenon-Clearance Methode von Goddard-Finegold, Bucher und Skov et al. durchgeführt (26,9,46). Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen der NIRS und der Standardmethode bei Früh- und Neugeborenen, sowie mit dem Goldstandard - der Mikrosphärentechnik - im Tierversuch an Ferkeln.

2.2 Monitorüberwachung

Alle Frühgeborenen werden auf der Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Essen grundsätzlich mit einem HP 66 s-Monitor überwacht. Dabei werden fortlaufend die Herzfrequenz, die Atemfrequenz, der arterielle Blutdruck, die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SpO₂) und die Werte der transkutanen Messsonde tcPO₂, tcPCO₂ ermittelt. Diese geben nicht nur zusätzlichen Aufschluss über die Hämodynamik, sondern registrieren auch physiologische und

pathophysiologische Abläufe, die einen Einfluss auf das Messergebnis haben können. Häufig ist mehr als ein Faktor für spezifische Änderungen eines oder mehrerer NIRS-Parameter verantwortlich. Brazy hat versucht, die unterschiedlichen Faktoren, die eine Änderung der einzelnen Parameter bewirken, aufzuführen (7) (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1: Ursächliche Faktoren für Änderungen der NIRS-Parameter

Anstieg des HHb
<ul style="list-style-type: none"> ● Abfall der Sauerstoffsättigung ● Obstruktion des venösen Rückflusses ● Verstärkter Zufluss von sauerstoffarmem Blut ● Erhöhte Konzentration des Desoxyhämoglobins
Anstieg des O ₂ Hb
<ul style="list-style-type: none"> ● Zunahme der Sauerstoffsättigung ● Zunahme des zerebralen Blutflusses ● Erhöhte Konzentration des Oxyhämoglobins
Anstieg des tHb
<ul style="list-style-type: none"> ● Zunahme des zerebralen Blutflusses ● Obstruktion des venösen Rückflusses ● Erhöhte Konzentration des Gesamthämoglobins

Es ist für die Interpretation der Ergebnisse unerlässlich, Artefakte und manipulationsbedingte Änderungen der NIRS-Parameter zu erkennen. Beispielsweise gehen die bei Frühgeborenen typischerweise auftretenden Apnoen häufig mit Bradykardien einher. Der dadurch verminderte CBF und die bedingte Reduktion des O₂Hb müssen bei der Auswertung von primär untersuchten Einflussfaktoren – wie diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen - abgegrenzt werden. Der PCO₂ beeinflusst ebenfalls die

zerebrale Durchblutung. Ein Anstieg des PCO_2 führt zu einer Zunahme des CBF. Es ist daher notwendig, die NIRS-Parameter mit den im Standard-Monitoring erfassten Parametern in Beziehung zu setzen.

2.3 Patientenkollektiv

Untersucht wurden Frühgeborene, die zwischen dem 30. Oktober 1998 und dem 1. Mai 1999 geboren wurden. Die Studie wurde auf der Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Essen durchgeführt. Alle Frühgeborenen wurden nach Erstversorgung im Kreissaal der Geburtsklinik (17 von 20 in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Essen) in die Kinderklinik verlegt. In die Studie eingeschlossen wurden Frühgeborene, die weniger als 1501 g wogen und denen aus klinischer Indikation ein NAK gelegt wurde. Ausgeschlossen wurden Kinder in lebensbedrohlichem Zustand, mit bekannten angeborenen Fehlbildungen und chromosomalen Aberrationen. 20 Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 22 + 5 bis 30 + 6 Schwangerschaftswochen (SSW) (Median 26 + 4 SSW) wurden untersucht. Das Geburtsgewicht der Patienten lag zwischen 530 und 1500 g (Median 890 g). Die Untersuchungen erfolgten zwischen dem ersten und dritten Lebenstag. Zum Blutentnahmezeitpunkt waren die Kinder zwischen 8 und 66,5 Stunden alt (Mittelwert: 20,5 Stunden). 19 Frühgeborene zeigten post partum ein Surfactantmangelsyndrom (RDS) unterschiedlichen Schweregrades und waren mit einem porcinen Surfactantpräparat behandelt worden. Von den 20 untersuchten Kindern wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung 16 im SIMV-Modus (synchronized intermittend mandatory ventilation) beatmet, zwei waren mit einem Rachen-CPAP (nasal continous positive airway pressure, NCPAP) versorgt, ein Kind erhielt eine Hochfrequenzbeatmung (HFO), und ein Kind atmete spontan. Drei Kinder wurden mit Katecholaminen behandelt und 16 Kinder erhielten am Untersuchungstag Phenobarbital zur Sedierung (unabhängig von der Studie). Alle Kinder wurden antibiotisch behandelt. 4 Kinder entwickelten bis zum 7. postpartalen Tag eine intrazerebrale Blutung: ein Frühgeborenes eine Blutung I. Grades nach Papile (38), zwei eine Blutung II. Grades und eines eine Blutung IV. Grades (Patient Nr. 18).

Alle Kinder bis auf eines (Patient Nr. 18) überlebten und konnten nach Hause entlassen werden.

Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität-Gesamthochschule Essen vorgelegt und von ihr genehmigt. Das Einverständnis der Eltern wurde eingeholt, nachdem sie darüber aufgeklärt wurden, dass die NIRS ein nicht-invasives Verfahren ist und während einer routinemäßig durchgeführten Blutentnahme eingesetzt wird, um die Effekte der Blutentnahme auf das zerebrale Blutvolumen und die Oxygenierung zu untersuchen.

Tabelle 2: Klinische Details zum Patientenkollektiv

Patient- Nr.	Geburts- gewicht (g)	Gestations- alter (Wo+Tage)	Alter in Stunden bei Unters.	Ventilation	Katechol- amine	Sedierung (Pheno- barbital)	Kranieller Ultraschall (nach Papile)
1	660	23 +6	66,5	SIMV	nein	ja	normal
2	950	26 +2	19,8	SIMV	nein	ja	normal
3	1200	27 +1	33	SIMV	nein	ja	normal
4	1500	30 +6	18	SIMV	nein	ja	normal
5	900	26 +5	20,8	SIMV	Dopamin	nein	normal
6	880	26 +5	22,0	SIMV	nein	nein	normal
7	1290	30 +3	9,5	HFO	nein	ja	normal
8	1030	26 +5	10,5	SIMV	nein	ja	normal
9	670	24 +5	17,5	SIMV	nein	nein	IVH II°,PVL
10	580	23 +6	20,8	SIMV	nein	ja	IVH I°
11	740	25	20,0	NCPAP	nein	ja	normal
12	900	28	13,0	SIMV	nein	ja	normal
13	1400	28 +5	8,0	SIMV	Dopamin	ja	normal
14	810	29 +1	25,5	spontan	nein	nein	normal
15	735	26	20,0	SIMV	nein	ja	normal
16	530	22 +5	36,0	SIMV	nein	ja	IVH II°
17	820	26	12,5	SIMV	nein	ja	normal
18	910	25 +5	10,5	SIMV	Dopamin	ja	IVH IV°
19	1270	30 +4	13,5	SIMV	nein	ja	normal
20	710	25 +5	10,5	NCPAP	nein	ja	normal

NCPAP= nasal continous positive airway pressure; HFO= high frequency oscillation; SIMV= synchronized intermittend mandatory ventilation; PVL= periventrikuläre Leukomalazie

2.4 Studienprotokoll

Bei allen kranken sehr kleinen Frühgeborenen auf der Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Essen, erfolgt am ersten und zweiten Lebenstag eine Blutentnahme zur Bestimmung von CrP, Blutbild, Elektrolyten und Kreatinin. In unserer Studie untersuchten wir meist die Blutentnahme am ersten Lebenstag.

Um Artefakte während der Messphase zu vermeiden, wurde die für das Kind zuständige Kinderkrankenschwester gebeten, alle notwendigen Maßnahmen und Manipulationen am Kind (Absaugen, Lagern) vor Messbeginn durchzuführen, bzw. sie auf einen Zeitpunkt nach unserer Untersuchung zu verschieben. Dringende, nicht vorhersehbare Manipulationen, wurden selbstverständlich auch während unserer Untersuchung zugelassen und sorgfältig dokumentiert. Der im Teil Methodik beschriebene Versuchsaufbau wurde dann vorgenommen.



Abb. 6: Foto des Versuchsaufbaus – nachgestellt an einem gesunden, älteren Frühgeborenen

Die einzelnen Schnittstellenkabel der Vitalparameter des Monitors wurden mit dem Computer verbunden, die Geräte geeicht und kalibriert. Die einzige notwendige Maßnahme - direkt am Kind - war das Anlegen der NIRS-Sonde. Zur Fixierung wurde Mollelast haft[®] Band benutzt, welches zirkulär um den Kopf des Kindes gewickelt wurde. Die notwendige Abschirmung des Sensors gegen äußeren Lichteinfall erfolgte durch Abdeckung mit Kompressen.



Abb.7: Foto: Befestigung des Sensors am Kopf des Kindes

Anschließend konnte mit der Datenaufzeichnung für die Ausgangswerte begonnen werden, mit dem Ziel, eine stabile Baseline über ca. 10 Minuten vor der eigentlichen Blutentnahme aufzuzeichnen. Die Krankenschwestern waren angehalten, die Blutentnahmeprozedur wie gewohnt durchzuführen. Die Untersucher nahmen eine beobachtende Haltung ein. Die einzelnen Schritte der Blutentnahme wurden direkt im Computer markiert und die entnommenen Blutvolumina notiert (s.S. 37)

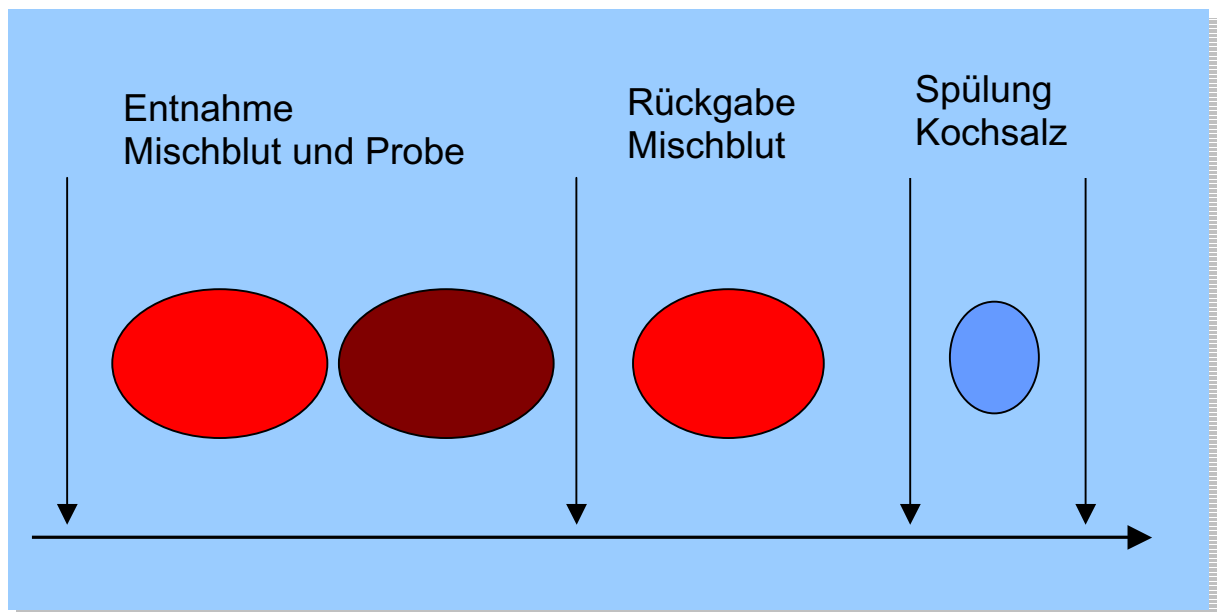


Abb.8: Ablauf einer Blutentnahme aus dem NAK

Eine Blutentnahme aus einem NAK findet üblicherweise in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Essen folgendermaßen statt: der NAK wird mit dem Sicherheitsventil vom Infusionssystem dekonnektiert. Mit der Öffnung des Systems stoppt für diese Zeit die kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung. Das Totraumvolumen des Systems beträgt 0,3 ml. Damit es nicht zu Fehlbestimmungen kommt, muss Mischblut, d.h. Blut mit Infusionslösung, aus dem Katheter aspiriert werden, bevor das eigentliche Probenvolumen entnommen werden kann. Anschließend gibt man das Mischblut zurück und spült den NAK zur Vermeidung von Koagelbildung mit Kochsalzlösung. An die Blutentnahme schloss sich eine Nachbeobachtung von mindestens weiteren zehn Minuten an.

Anlage 1: Datenerhebungsbogen: Anamnese des Kindes

Anlage 2: Datenerhebungsbogen :Status des Kindes zum Zeitpunkt der Untersuchung

Anamnesebogen

Datum: _____

Akten-Nr.: _____

Datei: _____

Patient

Name: _____

w / m

Geb.: _____

Uhrzeit: _____

Einling / Mehrling: _____

SSW: _____ + ____ d

ET: _____

Geburtsgewicht: _____ g

KU: _____ cm

Länge: ____ cm

Mutter / Schwangerschaft

Tokolyse: _____

nein / ja

Mg²⁺ ; / β_2 -Mimetika ; / andere _____

Celestanbehandlung: _____

nein / ja

vorzeitiger Blasensprung: _____

nein / ja

Zeitpunkt: _____

sonstiges: _____

Geburt

Klinik: _____

Modus: spontan ; / Sectio ; geplant ; / Notfall ;

Grund für vorzeitige Entbindung: _____

APGAR: ____ / ____ / ____

Nabel pH (art.): _____

Intubation: nein / ja

Pädiater: _____

Aufnahme auf K1

RDS: _____ Grad

erste Temp.: _____ °C

erster Hb: _____ g/dl

EK: nein / ja _____ x

erste. BGA:

pH _____

Hb _____ g/l

pCO₂ _____ mmHgO₂-Hb _____ %pO₂ _____ mmHgsO₂ _____ %HCO₃⁻ _____ mmol/lSBC_c _____ mmol/ltCO₂ _____ Vol%ABE_c _____ mmol/lSBE_c _____ mmol/l

1.–3. Tag: niedrigster pH: _____

höchster O₂-Bedarf: _____ %höchster pCO₂-Wert: _____ mmHgniedrigster pCO₂-Wert: _____ mmHg

Infektionshinweis des Kindes: CRP: _____ mg/l

Leukos: _____ x10³/μl

I/T Quot.: _____

Medikamente: _____

Statusbogen

Datum: _____

Akten-Nr.: _____

Datei: _____

Name: _____

Geb.: _____

Gewicht: _____ g

KU: _____ cm

Länge: _____ cm

NAK nein / ja seit dem ____ . ____ . ____ Uhr

NVK nein / ja seit dem ____ . ____ . ____ Uhr

Rö-Thorax: Katheterlage: Th ____ Tiefe: ____ cm

akt. BGA: pH _____ Hb _____ g/l

 pCO₂ _____ mmHg O₂-Hb _____ %

 pO₂ _____ mmHg sO₂ _____ %

 HCO₃⁻ _____ mmol/l

 SBC_c _____ mmol/l

 tCO₂ _____ Vol%

 ABE_c _____ mmol/l

 SBE_c _____ mmol/l

	bei Messung um _____ h	letzte BGA vor Messung vom ____ . ____ . ____ um _____ h	nächste BGA nach Messung vom ____ . ____ . ____ um _____ h
Hb			
Hkt			

aktuelle Temp.: _____ °C

Beatmung: nein / ja

Beatmungseinstellungen:

Einstellungen 1				Messwerte 1			
TI	s	V _{insp}	l/min	Peak	mbar	MV	l/min
TE	s	V _{exp}	l/min	Mean	mbar	VT	l/min
Fset	/min	P _{insp}	mbar	PEEP	mbar	Leck	%
I:E		PEEP	mbar	F _i O ₂	%	Spont	%
F _i O ₂	%	Trig		F	/ min		

Schädelsonobefund: ; unauffällig ; auffällig

Befund: _____

Krampfanfälle nein / ja / ?

pDA: nein / ja / ?

Medikamente (in den letzten 24 h; außer Antibiotika)

- ; Luminal _____
- ; Fentanyl _____
- ; Bronchoparat _____
- ; sonstige: _____

2.5 Datenauswertung und statistische Analyse

Die kontinuierlich aufgezeichneten NIRS- und vom Patientenmonitor erfassten Vitalparameter wurden wie folgt statistisch ausgewertet:

Über eine stabile Phase von mindestens 10 Minuten wurden Ausgangswerte gesammelt. Für jede Messung wurde ein Mittelwert über die letzten zwei Minuten dieser Baseline gebildet.

Für jede Messung wurden Mittelwerte über die letzten zehn Sekunden der Aspirationsphase, die letzten zehn Sekunden der Rückgabe des Mischblutes und die letzten zehn Sekunden der Spülung mit Kochsalzlösung berechnet. Falls ein Intervall kürzer als zehn Sekunden war, wurden die Mittelwerte über den gesamten Zeitraum gebildet. An das eigentliche Blutentnahmemanöver schloss sich eine Beobachtungsphase über mindestens zehn weitere Minuten an. Mittelwerte über eine Periode von 2 Minuten, direkt nach dem letzten Schritt der Blutentnahme und über die gesamte Zeitspanne von zehn Minuten, wurden berechnet. Für jede Messung (d.h. jeden Patienten) wurde für jeden einzelnen Parameter die Differenz zwischen Ausgangswerten und den Messwerten zu den Zeitpunkten Aspiration, Rückgabe von Mischblut, Spülung mit Kochsalzlösung, zwei Minuten Nachphase und zehn Minuten Nachphase berechnet. Es wurde dann im gepaarten Ansatz statistisch analysiert, ob ein statistisch signifikanter Effekt der Blutentnahme (jeder einzelnen Phase) im Vergleich zu den Ausgangswerten vorlag. Für die optische Darstellung wurde die Baseline für alle Patienten auf null gesetzt. Für den mittleren arteriellen Blutdruck konnten Berechnungen nur über die Baselinephase und über die zwei Minuten nach der Blutentnahme berechnet werden, da die Diskonnektion des NAK während der Blutentnahme eine gleichzeitige Blutdruckmessung unmöglich macht.

Für die statistische Analyse wandten wir die ANOVA-Berechnung für wiederholte Messungen am gleichen Patienten an. Vergleiche der Veränderungen der einzelnen Parameter mit der Baseline wurden nach der Dunett's „many-to-one“ Prozedur analysiert. Die Berechnungen erfolgten mit dem Programm SAS, Version 6.12 in der MIXED-Prozedur. Eine Signifikanz

wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen. In den Abbildungen sind statistisch signifikante Unterschiede mit folgendem Symbol: ☆ gekennzeichnet.

3. Ergebnisse

3.1 Ablauf der Blutentnahme

Die Blutentnahmen aus dem NAK wurden von 11 verschiedenen Kinderkrankenschwestern durchgeführt. Von ihnen entnahmen 6 je einmal, 3 je zweimal, eine dreimal und eine fünfmal Blut.

Bei 17 der 20 Messungen fand die Blutentnahme in der auf der Station üblichen, im Methodikteil beschriebenen Reihenfolge statt. Bei 3 von 20 Messungen gab es folgende Abweichungen von diesem Schema:

- Während der Messungen 1 und 7 wurde nicht mit Kochsalzlösung gespült.
- Während Messung 4 wurde zunächst der Katheter mit physiologischer Kochsalzlösung gespült, danach in die Spritze mit der Spüllösung das Blut-Infusionsgemisch aspiriert, dann die Probe entnommen und danach das Blut-Kochsalzlösungs-Gemisch der ersten Spritze in den Katheter injiziert.

Die absolute, den Frühgeborenen entnommene Blutprobenmenge für die durchzuführenden Analysen betrug im Median 1,9 ml (Range 0,2 ml - 4 ml) und entsprach im Median 2,1 ml/kg Körpergewicht (Range 0,2 ml/kg - 3,5 ml/kg).

Im Folgenden werden die einzelnen Phasen der Blutentnahme näher beschrieben.

3.1.1 Aspiration

Die Aspirationsmenge, d.h. das Volumen von Mischblut und Probe, betrug im Median 3,4 ml (Range 1,7 ml - 7,0 ml) und 3,8 ml pro kg Körpergewicht (Range 1,4 ml/kg - 7,0 ml/kg). Die Aspirationsdauer lag im Median bei 40 s (Range 26 s - 75 s). Die Abnahmegeschwindigkeit lag zwischen 2,1 ml/min und 7,8 ml/min (Median 4,5 ml/min). Details der Aspirationsphase sind Tabelle 3 zu entnehmen.

3.1.2 Rückgabe des Mischblutes

Die Menge des entnommenen und dann reinjizierten Mischblutes lag zwischen 0,4 ml und 3 ml (Median 1,5 ml). Die Rückgabedauer lag im Median bei 24 Sekunden (Range: 8 - 50 Sekunden). Die Geschwindigkeit, mit der das Mischblut injiziert wurde, betrug im Median 4,3 ml/min (Range: 1,9ml /min - 7,5 ml/min). Wegen der „ungewöhnlichen“ Reihenfolge der Blutentnahme bei Patient 4 konnte eine Zeitangaben zur Mischblutrückgabe in diesem Fall nicht gemacht werden. Details zur Rückgabe des Mischbluts finden sich in Tabelle 3.

3.1.3 Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung

Da bei den Messungen 1 und 7 keine Spülung stattfand und bei Messung 4 mit einem Gemisch aus Blut und Kochsalzlösung gespült wurde, konnten für die folgenden Daten nur die übrigen 17 Messungen berücksichtigt werden. Die Menge an Kochsalzlösung schwankte zwischen 0,2 ml und 2,0 ml (Median 0,5 ml), pro kg Körpergewicht entsprechend 0,2 ml bis 1,9 ml (Median 0,7 ml/kg). Die Spülungsphase dauerte im Median 6 Sekunden (Range: 2 - 15 Sekunden). Die Geschwindigkeit war dabei höher als bei der Blutrückgabe (Median 6,7 ml/min, Range: 3,0 ml/min - 15,4 ml/min). Details zur Spülung sind ebenfalls der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Details der Blutentnahmen

Patient	Aspiration				Rückgabe				Spülung			
	Menge [ml]	Zeit [s]	ml/min	ml/kg	Menge [ml]	Zeit [s]	ml/min	ml/kg	Menge [ml]	Zeit [s]	ml/min	ml/kg
1	2,0	26	4,6	3,0	0,8	24	2,0	1,2	-	-	-	-
2	7,0	60	7,0	4,7	3,0	24	7,5	2,0	1,0	7	8,6	0,7
3	3,8	48	4,8	4,0	2,0	25	4,8	2,1	1,8	7	15,4	1,9
4	1,7	27	3,8	1,4	1,0	-	-	0,8	-	-	-	-
5	3,8	33	6,9	4,2	1,5	12	7,5	1,7	0,3	2	9,0	0,3
6	3,8	31	7,4	4,3	1,5	28	3,2	1,7	0,3	3	6,0	0,3
7	2,5	28	5,4	1,9	1,0	15	4,0	0,8	-	-	-	-
8	4,0	55	4,4	3,9	2,5	27	5,6	2,4	0,5	2	15,0	0,5
9	4,5	41	6,6	6,7	2,5	23	6,5	3,7	0,5	3	10,0	0,7
10	3,5	27	7,8	6,0	1,5	12	7,5	2,6	0,5	5	6,0	0,9
11	2,8	36	4,7	3,8	1,0	8	7,5	1,4	0,5	6	5,0	0,7
12	5,0	75	4,0	5,6	3,0	49	3,7	3,3	0,5	5	6,0	0,6
13	2,8	38	4,4	2,0	1,0	17	3,5	0,7	2,0	15	8,0	1,4
14	2,2	31	4,3	2,7	2,0	41	2,9	2,5	1,0	9	6,7	1,2
15	4,0	58	4,1	5,4	2,0	27	4,4	2,7	1,0	7	8,6	1,4
16	2,0	57	2,1	3,8	1,0	14	4,3	1,9	0,3	5	3,6	0,6
17	2,6	42	3,7	3,2	0,4	8	3,0	0,5	0,2	4	3,0	0,2
18	2,8	34	4,9	3,1	1,0	13	4,6	1,1	1,0	7	8,6	1,1
19	3,3	56	3,5	2,6	1,0	32	1,9	0,8	0,5	8	3,8	0,4
20	5,0	70	4,3	7,0	2,5	50	3,0	3,5	1,0	11	5,5	1,4
Median	3,4	40	4,5	3,8	1,5	24	4,3	1,8	0,5	6	6,7	0,7
Min	1,7	26	2,1	1,4	0,4	8	1,9	0,5	0,2	2	3,0	0,2
Max	7,0	75	7,8	7,0	3,0	50	7,5	3,7	2,0	15	15,4	1,9

3.2 Analyse der Messungen anhand der graphischen Darstellung der NIRS-Parameter

Die Erstellung eines Graphen für jeden Patienten mit den Messdaten für die NIRS-Parameter O_2Hb , HHb und tHb diene, neben der Veranschaulichung der Parameterverläufe, der Kontrolle, ob Artefakte Einfluss auf die Messparameter hatten. Zwei Originalgraphen sind als Beispiel diesem Kapitel angefügt. In 60% (12/20) der Fälle waren keine offensichtlichen Auffälligkeiten während des Zeitraums der Blutentnahme erkennbar. Bei den Messungen 4, 7, 9, 10, 13, 15, 16 und 19 fielen dagegen kurze, in allen Fällen gleichgerichtete Ausschläge der

drei NIRS-Parameter in verschiedenen Kurvenabschnitten auf, deren Ursache durch Vergleich mit den erstellten Patientenprotokollen nicht zu erklären waren. Aus folgenden Gründen konnten wir jedoch auch diese 8 Messungen in die Studie einschließen.

- Bei dem positiven Ausschlag in der halben Minute vor Beginn der Blutentnahme in den Messungen 4, 10 und 16 wurde in allen drei Fällen die Baseline vor Aspirationsbeginn wieder erreicht. Die Kurvenausschläge dauerten außerdem nur ca. 5 bis 20 Sekunden, während für die statistische Auswertung die Mittelwerte aus den 120 Messwerten vor Blutentnahmebeginn ermittelt wurden.
- Der negative Ausschlag während der Mischblutrückgabe bei der 16. Messung lag zeitlich vor den für die Berechnung der Mittelwerte benutzten Messdaten, hatte also keinen Einfluss auf das Ergebnis.
- Der negative Ausschlag während der Mischblutrückgabe bei der 7. Messung, der mit den letzten 4 Sekunden auf die statistische Auswertung Einfluss nahm, konnte auf Grund seines einmaligen Auftretens als zufällige Erscheinung angesehen werden.
- Aus dem selben Grund konnte auch die Messung 13 mit einem positiven Ausschlag der NIRS Messwerte am Ende der Rückgabe des Mischblutes ausgewertet werden. Zu berücksichtigen war hier ferner, dass ein positiver Ausschlag in dieser Phase der Blutentnahme unseren Erwartungen eines signifikanten Abfalls der NIRS-Parameter eher widersprach.
- Diese Überlegung verbot uns auch, die positiven Ausschläge in der halben Minute nach Beendigung der Blutentnahme bei den Messungen 9, 15 und 19 als Grund zum Ausschluss dieser Messungen aus der Studie zu sehen.

Trotz einiger Artefakte, die in den Graphen sichtbar wurden, konnten wir demnach in der Zeit von Studienbeginn bis Studienende alle auf der Station aufgenommenen Frühgeborenen, die die Einschlusskriterien erfüllten und die untersucht wurden, berücksichtigen und auswerten.

3.3 NIRS-Parameter

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen mittels NIRS gemessenen Parameter vorgestellt. Details können den Tabellen entnommen werden. Die Graphen zu jedem Parameter sollen die Ergebnisse veranschaulichen.

3.3.1 Oxygeniertes Hämoglobin (O₂Hb)

Während der Aspiration war ein signifikanter Abfall ($p < 0,001$) des O₂Hb von der Baseline um im Mittel 1,68 $\mu\text{mol/l}$ zu beobachten. Nur bei 2 der 20 Messungen (4, 16) kam es zunächst zu einem Anstieg des O₂Hb. Auch bei der Rückgabe des Mischblutes blieb die Konzentration des O₂Hb gegenüber dem Ausgangswert signifikant erniedrigt ($p < 0,05$). Während der Spülung mit Kochsalzlösung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur Baseline mehr, jedoch lag das O₂Hb in den ersten 2 Minuten nach der Blutentnahme erneut signifikant niedriger als die Baseline ($p < 0,05$). Der Mittelwert über 10 Minuten nach der Messung lag mit -0,97 $\mu\text{mol/l}$ nicht mehr signifikant unterhalb der Ausgangswerte.

Tabelle 4: Verlauf des oxygenierten Hämoglobins

	Mittelwert [$\mu\text{mol/l}$]	SD [$\mu\text{mol/l}$]	Standard- fehler [$\mu\text{mol/l}$]	Fallzahl n	Minimum [$\mu\text{mol/l}$]	Maximum [$\mu\text{mol/l}$]	Signifikanz
O ₂ Hb Aspiration	-1,68	1,56	0,35	20	-5,80	2,77	$p < 0,001$
O ₂ Hb Blutrückgabe	-1,29	2,04	0,46	20	-7,00	3,11	$p < 0,05$
O ₂ Hb NaCl-Spülung	-0,80	1,53	0,37	17	-3,10	3,44	ns
O ₂ Hb 2 min nach	-1,18	1,81	0,40	20	-4,10	2,45	$p < 0,05$
O ₂ Hb 10 min nach	-0,97	1,76	0,39	20	-4,51	2,28	ns

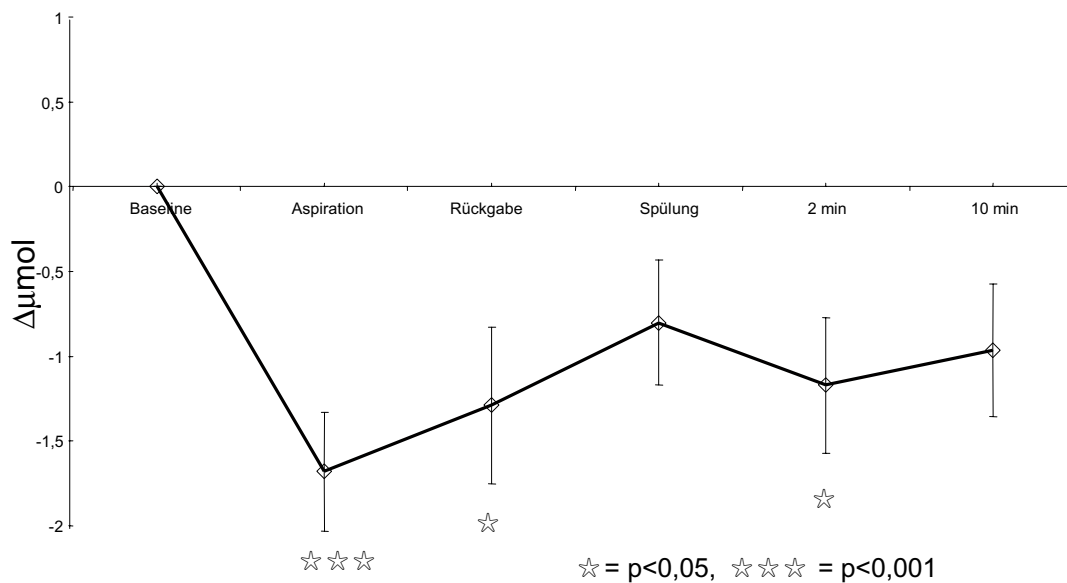


Abb.9: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler des Oxyhämoglobins (O₂Hb) während der Blutentnahmephasen.

3.3.2 Desoxygeniertes Hämoglobin (HHb)

Das HHb zeigte keine signifikanten Änderungen während der Blutentnahme.

Tabelle 5: Verlauf des desoxygenierten Hämoglobins

	Mittelwert [μmol/l]	SD [μmol/l]	Standard- fehler [μmol/l]	Fallzahl n	Minimum [μmol/l]	Maximum [μmol/l]	Signifikanz
Hb Aspiration	0,27	1,09	0,25	20	-3,5	2,36	ns
Hb Blutrückgabe	0,22	1,35	0,30	20	-4,9	1,9	ns
Hb NaCl-Spülung	0,13	0,97	0,24	17	-2,6	1,99	ns
Hb 2 min nach	0,10	0,75	0,17	20	-1,3	1,7	ns
Hb 10 min nach	0,01	0,90	0,20	20	-1,9	1,6	ns

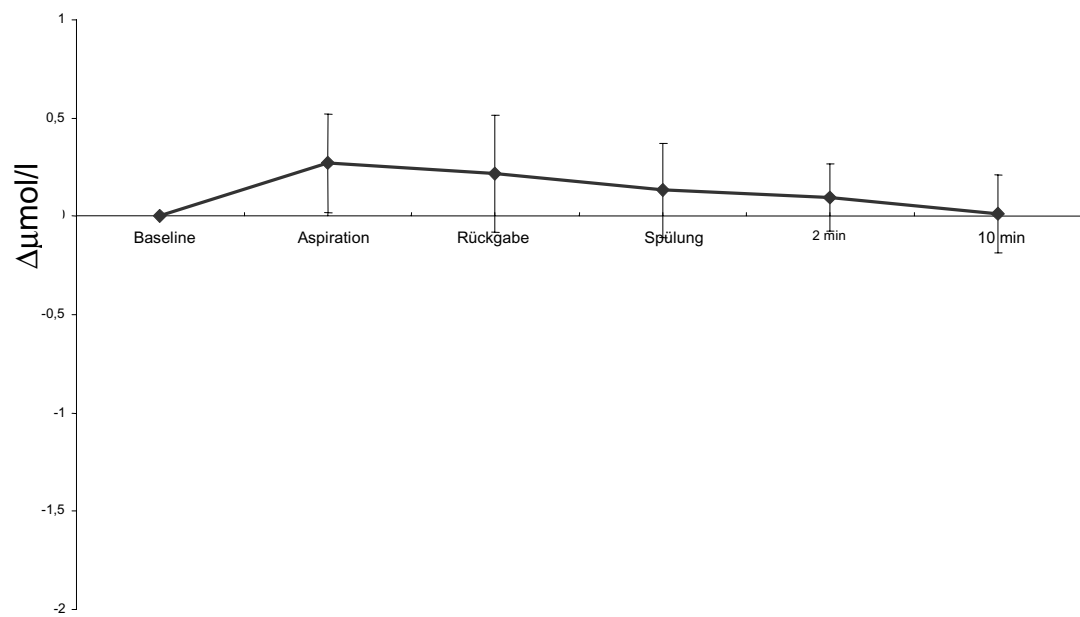


Abb.10: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler des desoxygenierten Hämoglobins (HHb) während der Blutentnahmephasen.

3.3.3 Gesamthämoglobin (tHb)

Der Abfall der Konzentration von O₂Hb während der Aspiration bei konstantem Verlauf des HHb bedingte einen signifikanten Abfall des tHb um im Mittel 1,41 µmol/l ($p < 0,05$). Ein Abfall des tHb wurde in 80% (Ausnahme Messungen 3, 4, 16 und 20) der Fälle beobachtet. Im Gegensatz zum O₂Hb waren bei der Blutrückgabe und 2 Minuten nach der Blutentnahme die Unterschiede zur Baseline für tHb nicht mehr signifikant.

Tabelle. 6: Verlauf des Gesamthämoglobins

	Mittelwert [µmol/l]	SD [µmol/l]	Standard- fehler [µmol/l]	Fallzahl n	Minimum [µmol/l]	Maximum [µmol/l]	Signifikanz
tHb Aspiration	-1,41	2,35	0,53	20	-9,3	3,3	$p < 0,05$
tHb Blutrückgabe	-1,07	3,01	0,67	20	-11,8	3,7	ns
tHb NaCl-Spülung	-0,61	1,98	0,48	17	-5,5	4,0	ns
tHb 2 min nach	-1,07	2,03	0,45	20	-4,8	3,6	ns
tHb 10 min nach	-0,93	2,15	0,48	20	-4,6	3,9	ns

Die Standardabweichungen (SD) der einzelnen Messzeitpunkte waren beim tHb ausgeprägter als beim O₂Hb (zwischen 1,53 µmol/l und 2,04 µmol/l beim O₂Hb und 1,98 µmol/l und 3,01 µmol/l beim tHb). Dies kommt in Abbildung 11 gut zum Ausdruck.

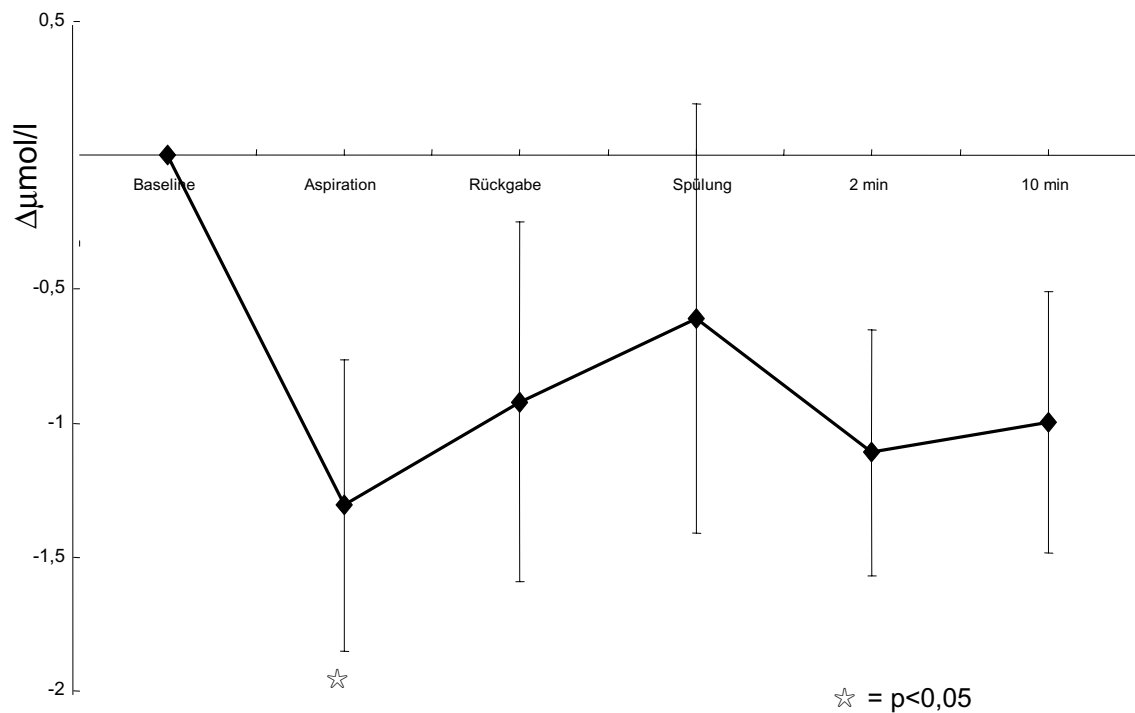


Abb. 11: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler des Gesamthämoglobins (tHb) während der Blutentnahmephasen.

3.3.4 Zerebrales Blutvolumen (CBV)

Das zerebrale Blutvolumen nahm, entsprechend dem Konzentrationsabfall des tHb, bei der Aspiration von Blut signifikant ($p < 0,05$) ab. Ansonsten unterschied sich in keiner der anderen Abnahmephasen das CBV signifikant von der Baseline.

Tabelle 7: Verlauf des zerebralen Blutvolumens

	Mittelwert [ml/100g]	SD [ml/100g]	Standard- fehler [ml/100g]	Fallzahl n	Minimum [ml/100g]	Maximum [ml/100g]	Signifikanz
CBV Aspiration	-0,08	0,15	0,03	20	-0,6	0,2	p<0,05
CBV Blutrückgabe	-0,07	0,19	0,04	20	-0,8	0,3	ns
CBV NaCl-Spülung	-0,03	0,13	0,03	17	-0,3	0,3	ns
CBV nach 2 min	-0,06	0,13	0,03	20	-0,3	0,2	ns
CBV nach 10 min	-0,05	0,14	0,03	20	-0,3	0,3	ns

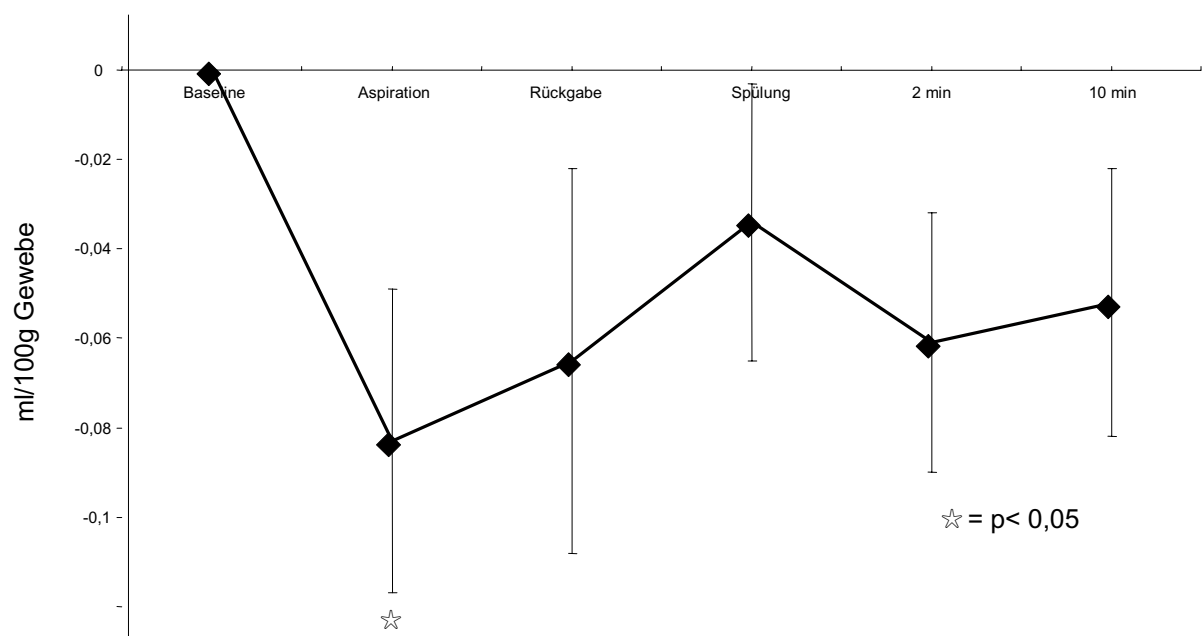


Abb. 12: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler des zerebralen Blutvolumens (CBV) während der Blutentnahmephasen.

3.3.5 Hämoglobindifferenz (HbD)

Die HbD, der Indikator für die zerebrale Oxygenierung, lag während des gesamten Beobachtungszeitraumes signifikant unter den Ausgangswerten.

Tabelle 8: Verlauf der Hämoglobindifferenz

	Mittelwert [μmol/l]	SD [μmol/l]	Standard- fehler [μmol/l]	Fallzahl n	Minimum [μmol/l]	Maximum [μmol/l]	Signifikanz
HbD Aspiration	-1,95	1,31	0,29	20	-4,2	2,2	p<0,001
HbD Blutrückgabe	-1,51	1,66	0,37	20	-4,5	2,5	p<0,01
HbD NaCl-Spülung	-0,93	1,57	0,38	17	-5,1	2,9	p<0,05
HbD 2 min nach	-1,27	1,88	0,42	20	-5,2	3,0	p<0,01
HbD 10 min nach	-0,98	1,79	0,40	20	-4,4	3,9	p<0,05

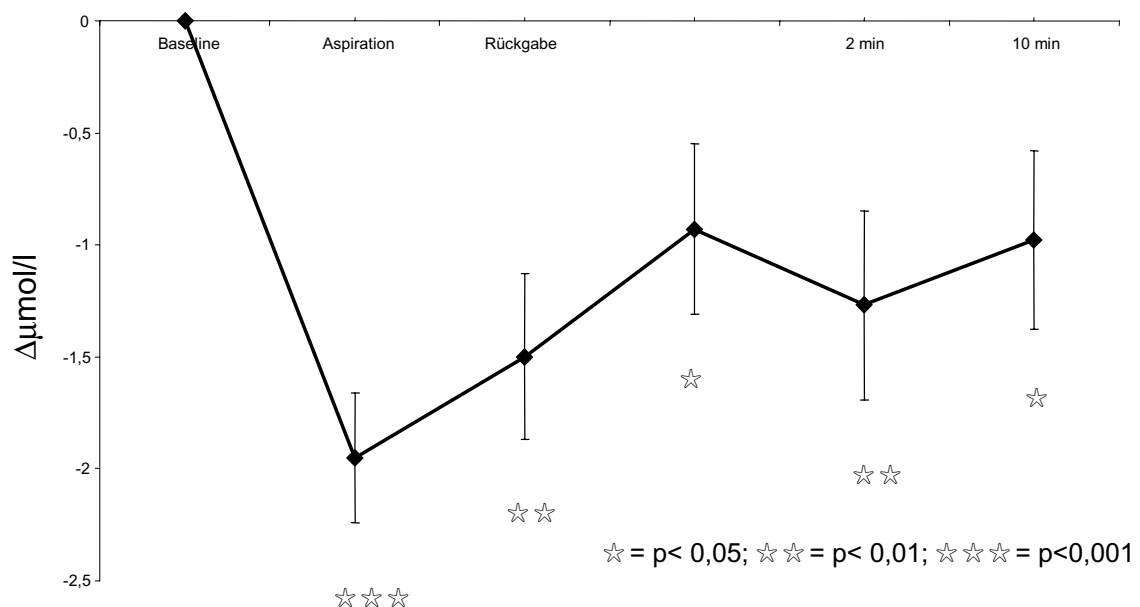


Abb.13: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler der Hämoglobindifferenz (HbD) während der Blutentnahmephasen.

3.4 Vitalparameter

Im folgenden werden die Ergebnisse der gemessenen Monitoringdaten vorgestellt. Details können den Tabellen entnommen werden.

3.4.1 Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz stieg während der Blutentnahme leicht, aber signifikant an. Sie lag vor der Messung durchschnittlich bei 142 Schlägen pro Minute (SD 9,1) und nahm während der Aspiration im Durchschnitt um 3 Schläge pro Minute zu ($p=0,001$). Auch bei der Blutrückgabe lag die Frequenz im Mittel um 3 Schläge pro Minute höher als vor Beginn der Blutentnahme ($p=0,004$). Während der Spülung war sie noch um 2 Schläge pro Minute erhöht ($p=0,021$).

Tabelle 9: Verlauf der Herzfrequenz

	Mittelwert [min ⁻¹]	SD [min ⁻¹]	Standard- fehler [min ⁻¹]	Fallzahl n	Minimum [min ⁻¹]	Maximum [min ⁻¹]	Signifikanz
Hf Baseline	142	9,1	2,0	20	123	163	-----
Hf Aspiration	145	8,3	1,9	20	134	165	$p<0,001$
Hf Blutrückgabe	145	7,5	1,7	19	133	158	$p<0,01$
Hf NaCl-Spülung	144	9,4	2,3	17	128	162	$p<0,05$
Hf 2 min nach	144	9,5	2,1	20	129	164	ns
Hf 10 min nach	143	8,9	2,0	20	129	162	ns

3.4.2 Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SpO₂)

Im Verlauf der Blutentnahme zeigten sich keine Änderungen der SpO₂.

Tabelle 10: Verlauf der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung

	Mittelwert	SD	Standard- fehler	Fallzahl	Minimum	Maximum	Signifikanz
	[%]	[%]	[%]	n	[%]	[%]	
SpO ₂ Baseline	92,6	3,2	0,7	20	84,7	97,3	ns
SpO ₂ Aspiration	92,7	3,1	0,7	20	86,4	97,0	ns
SpO ₂ Blutrückgabe	92,5	3,6	0,8	19	85,4	97,6	ns
SpO ₂ NaCl-Spülung	92,3	3,4	0,8	17	85,0	97,0	ns
SpO ₂ 2 min nach	92,3	3,4	0,8	20	83,8	96,7	ns
SpO ₂ 10 min nach	92,5	2,6	0,6	20	85,2	96,9	ns

3.4.3 Mittlerer arterieller Blutdruck (RR_{mittel})

Zwar konnte der arterielle Blutdruck während der Blutentnahme selbst nicht gemessen werden, aber der Vergleich zwischen den Werten vor und nach der Blutentnahme zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 11: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks

	Mittelwert [mmHg]	SD [mmHg]	Standard- fehler [mmHg]	Fallzahl n	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Signifikanz
RR (mittel) Baseline	34,0	7,8	1,8	20	28,2	43,2	ns
RR (mittel) 2 min nach	34,3	7,1	1,6	20	28,9	41,8	ns
RR (mittel) 10 min nach	34,5	8,3	1,9	20	27,5	45,1	ns

3.4.4 Transkutan gemessener Sauerstoffpartialdruck ($tcPO_2$)

Auch hier ergaben sich keine signifikanten Änderungen während der Messungen.

Tabelle 12: Verlauf des transkutan gemessenen Sauerstoffpartialdrucks

	Mittelwert [mbar]	SD [mbar]	Standard- fehler [mbar]	Fallzahl n	Minimum [mbar]	Maximum [mbar]	Signifikanz
tcO_2 Baseline	65	13,4	3,0	20	46	99,5	ns
tcO_2 Aspiration	66	12,2	2,7	20	46	100	ns
tcO_2 Blutrückgabe	66	12,9	3,0	19	46	100	ns
tcO_2 NaCl-Spülung	66	11,9	2,9	17	46	93	ns
tcO_2 2 min nach	65	10,9	2,4	20	47	97	ns
tcO_2 10 min nach	65	9,9	2,2	20	47	94	ns

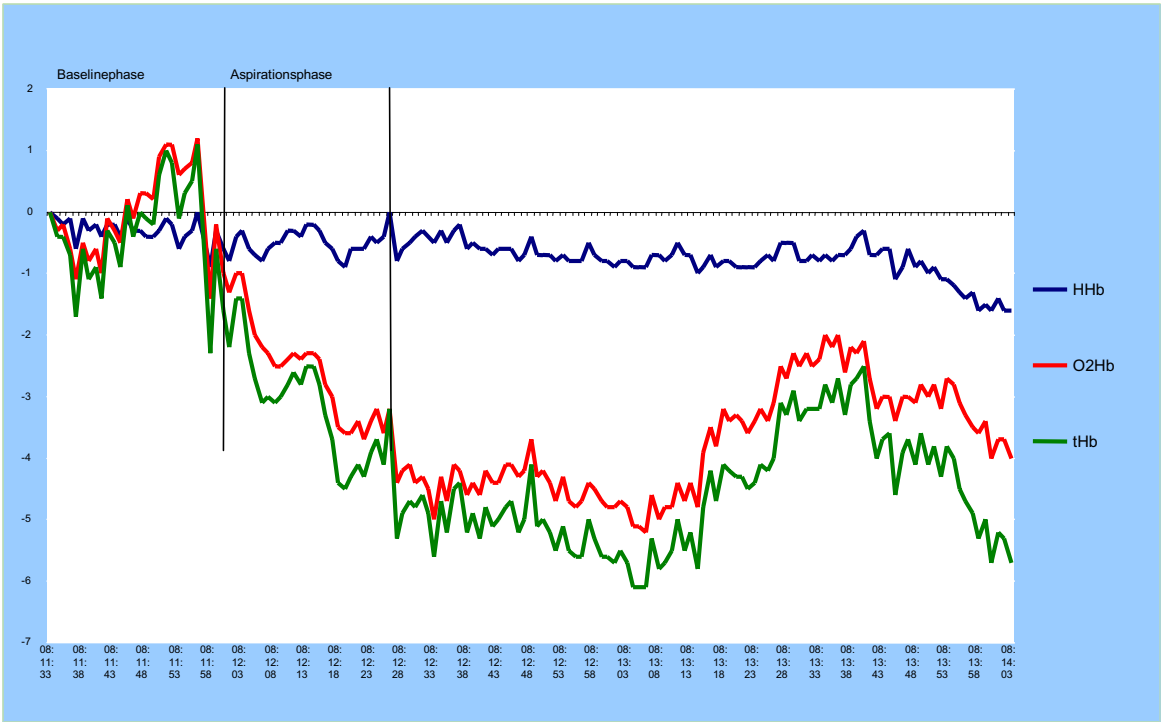
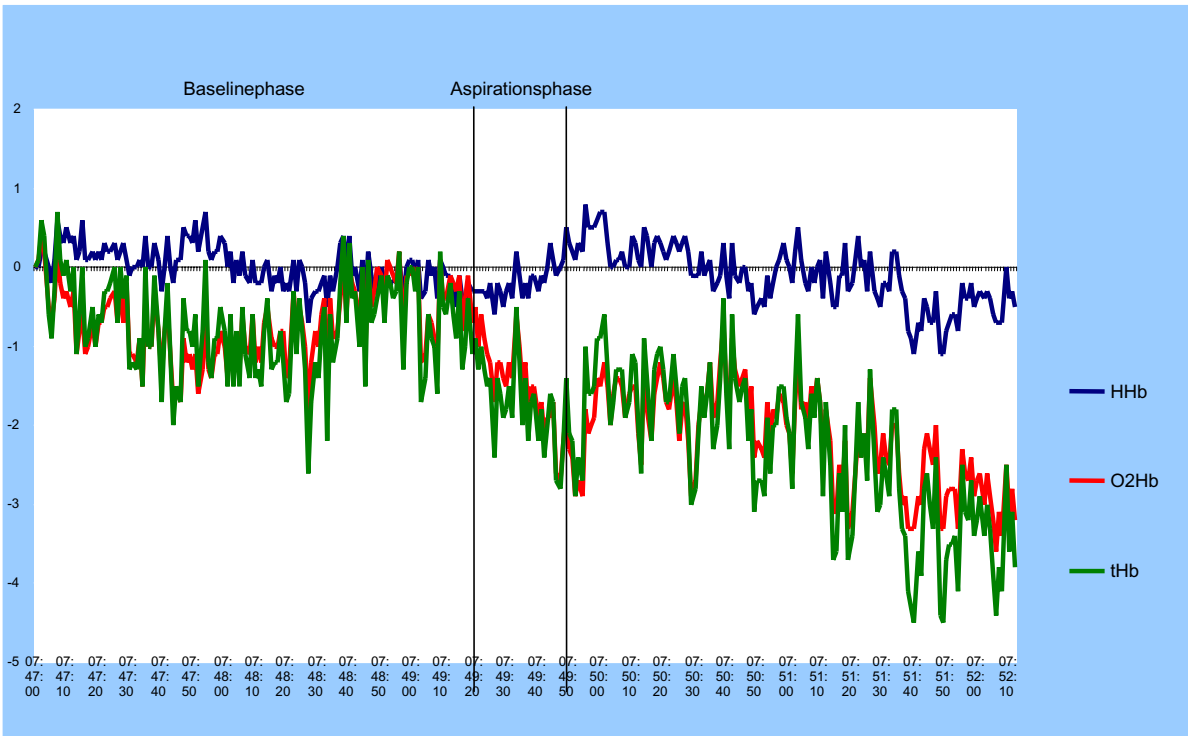
3.4.5 Transkutan gemessener Kohlendioxidpartialdruck (tcPCO₂)

Wie beim transkutan gemessenen Sauerstoffpartialdruck waren auch hier keine signifikanten Änderungen feststellbar.

Tabelle 13: Verlauf des transkutan gemessenen Kohlendioxidpartialdrucks

	Mittelwert [mbar]	SD [mbar]	Standard- fehler [mbar]	Fallzahl n	Minimum [mbar]	Maximum [mbar]	Signifikanz
tcCO ₂ Baseline	52	10,4	2,3	20	34	69	ns
tcCO ₂ Aspiration	52	10,3	2,3	20	31	68	ns
tcCO ₂ Blutrückgabe	52	10,2	2,4	19	32	68	ns
tcCO ₂ NaCl-Spülung	52	10,8	2,6	17	33	68	ns
tcCO ₂ 2min nach	52	10,4	2,3	20	33	69	ns
tcCO ₂ 10min nach	51	10,6	2,4	20	33	69	ns

Anlage 3 und 4: Original NIRS-Aufzeichnungen während einer Blutentnahme aus einem NAK



4. Diskussion

Die Ergebnisse unserer Messungen haben gezeigt, dass eine Blutentnahme aus einem NAK bei sehr kleinen Frühgeborenen einen signifikanten Abfall des zerebralen Blutvolumens und der zerebralen Oxygenierung induziert. Das bedeutet, dass die Blutentnahme zu einer Reduktion der globalen Oxygenierung des Hirngewebes und somit zu einer Reduktion der zerebralen Sauerstoffversorgung führt.

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Eine Blutentnahme aus einem NAK besteht aus verschiedenen Schritten: einer Aspirationsphase mit zunächst Aspiration von Mischblut, d.h. einer Mischung aus der Infusionslösung, die sich zu Beginn der Blutentnahme im Kathetersystem befindet und erstem aspirierten Blut und dann der Aspiration der eigentlichen Blutprobe für die geplante Analyse; der anschließenden Rückgabe des Mischblutes; dem Spülen des NAK mit physiologischer Kochsalzlösung zur Vermeidung von Koagelbildung im Kathetersystem. Diese Schritte: Aspiration, Rückgabe des Mischblutes und Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung, können theoretisch unterschiedliche Effekte auf das zerebrale Blutvolumen und die zerebrale Oxygenierung haben. Wir untersuchten daher diese drei Phasen der Blutentnahme mittels NIRS. Am Ende der Aspirationsphase beobachteten wir einen signifikanten Abfall des O₂Hb. Das HHb blieb konstant. Es resultierte ein signifikanter Abfall des CBV und des HbD. Der durchschnittliche Abfall des CBV betrug 0,07 ml/100g Gewebe, der maximale Abfall 0,59 ml/100g Gewebe. Dies entspricht einer durchschnittlichen Reduktion des CBV von 2-4% und einer maximalen Reduktion von 10-25%, legt man der Berechnung ein CBV von 2 bis 4 ml/100g Hirngewebe zugrunde (61). Da sauerstoffgesättigtes Blut aus der Aorta entnommen wurde, ist ein Effekt auf den oxygenierten Anteil des zerebralen Hämoglobins folgerichtig. Am Ende der Rückgabe des Mischblutes sind die Effekte der Blutentnahme in der NIRS noch erkennbar, aber weniger ausgeprägt als am Ende der Aspirationsphase. Dies lässt sich durch die

Rückgabe eines Teils des zunächst aspirierten Blutes erklären. Das CBV unterschied sich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr signifikant vom Ausgangswert. O_2Hb und HbD , die Parameter der zerebralen Oxygenierung, lagen signifikant unter dem Ausgangsniveau. Während bzw. am Ende der Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung bewegten sich die NIRS-Parameter weiter in Richtung Grundlinie, HbD blieb aber signifikant unter dem Ausgangsniveau. Der Abfall des HbD zeigte sich also ausgeprägter und vor allem anhaltender als der Abfall des CBV, welcher nur am Ende der Aspirationsphase signifikant war. Bemerkenswert ist, dass der HbD auch 2 und 10 Minuten nach Ende der Blutentnahme noch signifikant unter den Ausgangswerten lag. Das CBV wird durch den zentralen Venendruck, den zerebralen Gefäßtonus und möglicherweise auch durch die Rekrutierung von Kapillaren bestimmt. Der HbD hingegen ist eine Funktion des CBF, der zerebralen Sauerstoffausnutzung und der relativen Verteilung des Blutvolumens zwischen arteriellem, kapillärem und venösem Gefäßsystem. Tsuji et al. demonstrierten an neugeborenen Ferkeln, dass Veränderung von HbD Änderungen des CBF reflektieren und in dieser Hinsicht eine höhere Sensitivität besitzen als Veränderungen des tHb -Signals, also Veränderungen des CBV (50). Somit könnte die über das Ende des Blutentnahmemanövers hinaus anhaltende Reduktion des HbD auf eine anhaltende Reduktion des CBF nach Blutentnahme aus dem NAK hinweisen. Was könnte die Ursache für eine anhaltende Reduktion des CBF nach Blutentnahme über den NAK sein? Eine Möglichkeit ist die Reduktion des Blutflusses durch Vasokonstriktion. Eine Vasokonstriktion könnte durch eine relativ rasche Injektion des Mischblutes und der physiologischen Kochsalzlösung ausgelöst worden sein. Rasche Injektionen in das arterielle Gefäßbett können über einen akuten Anstieg des transmuralen Drucks in zerebralen Arterien und Arteriolen eine Vasokonstriktion auslösen. In einer solchen Situation mit verminderter zerebraler Perfusion könnte bei quantitativ gleichbleibendem Sauerstoffverbrauch eine verstärkte Extraktion zusätzlich zur Reduktion des HbD beitragen. Auch eine alleinig vermehrte Ausschöpfung von Sauerstoff könnte zu einer relativen Abnahme von O_2Hb und HbD führen, allerdings würde man dann einen Anstieg des HHb erwarten. Der akute

Volumenverlust selbst muß als der Auslöser der Abnahme der zerebralen Durchblutung ebenfalls diskutiert werden. Die Tatsache, dass die Herzfrequenz während des gesamten Blutentnahmeprozesses signifikant über dem Ausgangswert lag, weist darauf hin, dass der plötzliche Volumenverlust so relevant war, dass reaktive Kompensationsmechanismen in Gang gesetzt wurden. Für die Einschätzung der Effekte wäre die Kenntnis des Blutdrucks während der Phasen der Blutentnahme interessant. In unseren Untersuchungen war eine kontinuierliche Aufzeichnung des arteriellen Blutdrucks während der Blutentnahme selbst wegen der notwendigen Diskonnektion des Messsystems am NAK nicht möglich. Die Blutdruckwerte vor und nach der Blutentnahme waren nicht signifikant verschieden. Es ist aber möglich, dass Schwankungen während des Manövers selbst auftraten. Butt et al. konnten arterielle Bolusinjektionen dopplersonographisch unter kontinuierlicher Blutdruckmessung beobachten. Sie untersuchten vier Kinder, die sowohl einen Katheter mit Messsystem in der A. radialis als auch einen NAK hatten. Sie beschrieben einen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks, wenn eine Bolusinjektion über den einen Katheter und die Blutdruckmessung über den anderen Katheter erfolgte (11). Dies erklären sie mit einer Druck-Transmission über das vaskuläre System, die um so ausgeprägter, je größer das injizierte Volumen und je höher die Injektionsgeschwindigkeit war. Ferner erzeugten diese Bolusgaben in den NAK einen retrograden Blutfluß im Aortenbogen und in der A. carotis communis bzw. in der deszendierenden Aorta, die die Untersucher mittels Doppler-Sonographie als Mikrobläschen im Blutstrom visualisierten. Wurde das Volumen von 0,5 oder 1 ml über einen Zeitraum von 5 Sekunden statt innerhalb von 1 Sekunde injiziert, wurden weder Mikrobläschen noch Blutdruckveränderungen registriert. Ein Blutdruckanstieg und damit theoretisch auch ein Anstieg des Gefäßwiderstandes im zerebralen arteriellen System mit resultierender Abnahme des CBF über eine Zeitphase, die länger ist als die Injektion selbst, wäre demnach durch eine langsamere Bolusinjektion vermeidbar. Wir können damit spekulieren, dass für die anhaltende Reduktion des HbD eine zu rasche Reinjektion von Mischblut und eine rasche Injektion der physiologischen Kochsalzlösung verantwortlich war,

die in Zukunft durch langsamere Reinjektion und Spülung vermeidbar wäre. Soweit uns bekannt ist, ist die Auswirkung von Blutentnahmen aus einem NAK auf das CBV und die zerebrale Oxygenierung zuvor noch nicht untersucht worden. Neben der bereits vorgestellten Arbeit von Butt et al. gibt es eine dopplersonographische Studie während Blutentnahmen aus dem NAK, sowie Untersuchungen der zerebralen Perfusion während Austauschtransfusionen, die im Zusammenhang mit unseren Überlegungen von Bedeutung sind und im folgenden diskutiert werden.

Lott et al. haben dopplersonographisch die Blutflussgeschwindigkeiten in der A. cerebri anterior während Blutentnahmen aus einem NAK gemessen (35). Es wurden 2 ml Blut über eine Zeit von 20 Sekunden aus dem NAK aspiriert und anschließend diese 2 ml über 20 Sekunden komplett wieder injiziert. Während der Aspiration von Blut nahm die Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri anterior ab, während der Rückgabe stieg sie über das Ausgangsniveau an. Diese Veränderungen waren in der hohen Position des NAK (Lage zwischen Brustwirbelkörper 6 und 10) größer als in der tiefen Position (Lage in Höhe Lendenwirbelkörper 4). Das Untersuchungsprotokoll sah keine über die Abnahme- und Reinjektionszeit hinaus gehende Messungen vor.

Van der Bor et al. und Benders et al. untersuchten die Auswirkungen einer Austauschtransfusion auf den Blutdruck und die zerebrale Hämodynamik mittels NIRS (54) und Doppler-Sonographie der A. carotis interna (5) beim neugeborenen Kind bzw. beim Lamm. Bei der Austauschtransfusion wird das 2 bis 3-fache Blutvolumen innerhalb von 1 bis 2 Stunden ausgetauscht. 20 ml Blut - ca. 5 % des zirkulierenden Blutvolumens eines Neugeborenen - werden in einzelnen Portionen über wenige Sekunden aspiriert und anschließend durch das gleiche Volumen Spenderblut ersetzt. Daher ähnelt die Austauschtransfusion im Ablauf einer Blutentnahme aus dem NAK. Es bestehen aber auch wesentliche Unterschiede: Zunächst ist das Blutvolumen, welches während einer Austauschtransfusion bei jeder Aspiration entnommen wird größer, als das bei einer diagnostischen Blutentnahme aus dem NAK. Dann wird der Volumenverlust bei der Austauschtransfusion komplett ersetzt, bei den diagnostischen Entnahmen aus dem NAK hingegen nicht. Schließlich wird das

Blut für die Austauschtransfusion aus dem venösen System - üblicherweise über die Nabelvene - entnommen, im Gegensatz zum arteriellen Blut beim NAK. Trotz dieser Unterschiede zeigten sich Parallelen zu unseren Beobachtungen: Van der Bor et al. beschrieben eine Abnahme des CBV während der Entnahme von Blut (54). Benders et al. konnten einen Abfall der Blutflussgeschwindigkeit in der A. carotis communis während der Aspiration von Austauschblut beobachten (5). Beide Untersuchungen unterstreichen so unsere Beobachtung der Reduktion des CBV durch die Entnahme von Blut. Dies scheint also kein, für die Entnahme aus der Aorta, spezifischer Effekt zu sein. Andererseits kam es nach vollständiger Rückgabe des Volumens zur Umkehrung des Effektes. Während der Infusionsphase zeigte sich beim Neugeborenen in der NIRS ein Anstieg des CBV und in der Dopplersonographie im Tierexperiment ein Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit in der A. carotis interna. Ob die anhaltende Reduktion der Parameter O_2Hb und insbesondere HbD bei den von uns untersuchten Kindern durch das Fehlen des kompletten Ersatzes des entnommenen Blutvolumens bedingt ist, oder ob andere Mechanismen, wie z.B. die angesprochene mögliche Vasokonstriktion, die Hauptrolle dafür spielen, bleibt unklar. Ein zusätzlicher wesentlicher Unterschied unserer Studie zu den Untersuchungen während Austauschtransfusionen liegt darin, dass in unserer Studie sehr kleine unreife Frühgeborene untersucht wurden, wohingegen die Austauschtransfusionen bei reifen Neugeborenen bzw. beim reifgeborenen Lamm durchgeführt wurden. Es ist denkbar, dass sehr kleine Frühgeborene wegen der Unreife von Gefäßwänden und Autoregulationsmechanismen andere Reaktionsmuster zeigen als reifgeborene Kinder.

4.2 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Bisher ist unklar, ob der Abfall des CBV und der zerebralen Oxygenierung während der Blutentnahme aus dem NAK von klinischer Bedeutung ist und somit ein weiterer Risikofaktor für Entwicklung von Hirnblutung und PVL des kleinen Frühgeborenen sein könnte.

Blutentnahmen aus dem NAK erfolgen in den ersten Lebenstagen des Frühgeborenen und damit genau in der Zeit, in der die meisten Hirnblutungen auftreten (50% am ersten Lebenstag, 25% am zweiten und 15% am dritten Lebenstag) (58). Je unreifer das Frühgeborene, desto größer ist das Risiko, eine Hirnblutung zu entwickeln. Liegt dieses Risiko in der 25. SSW noch bei bis zu 50%, so sinkt es bis zur 28. SSW auf höchstens 20% ab. Die Gefäße der germinalen Matrix Frühgeborener sind sehr vulnerabel. Plötzliche Blutdruckschwankungen, Ischämie, Hypoxie, Azidose und Gerinnungsstörungen wurden als Risikofaktoren für die Entstehung von Hirnblutungen, die in dieser Region ihren Ursprung nehmen, herausgearbeitet. Die periventrikuläre weiße Substanz hingegen ist besonders vulnerabel für hypoxisch ischämische Läsionen, bedingt durch die Lage zwischen den Versorgungsgebieten der vom Kortex ausgehenden Arterien und ventrikulofugalen Gefäßen. Eine Infarzierung führt zu Nekrosen, die sich zystisch verändern und dann das morphologische Bild der PVL bieten. Frühgeborene mit PVL zeigen zu einem erheblichen Anteil motorische und intellektuelle Entwicklungsstörungen (58). In diesem Zusammenhang könnte der von uns während und nach der Blutentnahme über den NAK beobachtete Abfall des HbD von Bedeutung sein. Postuliert man eine damit einhergehende anhaltende Reduzierung der zerebralen Durchblutung, so könnte dies ein Risikofaktor für die Entwicklung der Ischämie bedingten PVL sein.

Den Einfluss von Blutdruckschwankungen und Fluktuationen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten auf die Entwicklung von Hirnblutungen bei beatmeten Frühgeborenen mit RDS untersuchten Miall-Allen (36) und Perlmann et al. (39). Perlmann et al. zeigten eine Assoziation zwischen stark fluktuierenden zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten und der Prävalenz von Hirnblutungen. Die untersuchten Frühgeborenen wiesen stabile oder fluktuierende Blutflussgeschwindigkeiten auf, die das Muster des simultan aufgezeichneten Blutdrucks reflektierten. 21 von 23 Kindern mit fluktuierenden zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten und konkomittierenden Blutdruckschwankungen entwickelten eine Hirnblutung, jedoch nur 7 der 27 Frühgeborenen mit stabilen Mustern. Die Frühgeborenen mit fluktuierenden

Blutdruckwerten zeigten aber gleichzeitig ein schwereres Atemnotsyndrom als die der anderen Gruppe. Miall-Allen et al. (36) identifizierten lang anhaltende Hypotensionen als wichtigen Risikofaktoren für die Entstehung von Hirnblutungen bei den von ihnen untersuchten Frühgeborenen. Jene Kinder, die eine Blutung entwickelten, zeigten jedoch keine größeren Fluktuationen des Blutdrucks. Im Gegenteil: höhere und länger dauernde Schwankungen traten gerade bei Frühgeborenen ohne Hirnblutung auf. Auch hier war die Inzidenz der Hirnblutung mit einem ausgeprägteren RDS assoziiert. Daher muss der Schwere des allgemeinen Krankheitsbildes ebenfalls eine wichtige Rolle zugeschrieben werden.

Experimentelle Studien unterstreichen die Bedeutung akuter Blutdruckanstiege und damit plötzlich ansteigender zerebraler Perfusion in der Pathogenese von Hirnblutungen. Für die experimentelle Auslösung einer Hirnblutung ist ein akuter Blutverlust, gefolgt von einer Volumenexpansion, der wirkungsvollste Auslöser. Goddard-Finegold et al. zeigten dies an neugeborenen Beaglen (25). Die Hunde wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe wurde einer Volumenexpansion von 15% unterzogen, die zweite Gruppe einem Volumenentzug, der eine Hypotension induzierte mit anschließender Reinfusion des entnommenen Volumens, und die dritte Gruppe einem gleichen Volumenentzug ohne nachfolgende Reexpansion. 3 der 4 Hunde der zweiten Gruppe entwickelten ausgedehnte Hirnblutungen. Dagegen konnten in der ersten und dritten Gruppe nur mikroskopisch sichtbar, subependymale Blutungen bei zweien respektive einem von je 4 Welpen nachgewiesen werden. Die Untersucher erklärten diese Ergebnisse folgendermaßen: Die ersten Reaktionen auf einen akuten Blutverlust sind Tachykardie und Hypotension. Nach einer längeren Zeitspanne kommt es, wenn die kardialen Kompensationsmechanismen versagen und sich eine Azidose einstellt, zu einer Verstärkung der Hypotension durch eine Bradykardie. An diesem Punkt reagiert das Neugeborene mit einer peripheren Vasokonstriktion und einer Dilatation der Gefäße von Gehirn und Myokard. Auch in Untersuchungen am neugeborenen Pavian konnte gezeigt werden, dass eine schnelle Wiederherstellung des Blutdrucks nach einer akuten, durch Blutverlust induzierten Hypotension, zu

einem übernormalen Anstieg des Blutflusses im Gehirn führt (24). Volumenexpansion bei maximal dilatiertem zerebralen Gefäßbett, in Kombination mit unreifen Gefäßen der germinalen Matrix, könnte dann zu Blutungen führen. Die Blutentnahme aus dem NAK folgt der gleichen Sequenz von Ereignissen wie im oben beschriebenen, experimentellen Ansatz – Volumenentzug und Reexpansion. Natürlich werden deutlich geringere Volumina entzogen und injiziert, sodass direkte Rückschlüsse nicht möglich sind. Es muss aber berücksichtigt werden, dass die Blutentnahme bei einem kranken Frühgeborenen kein einmaliges Ereignis darstellt, sondern dass sie häufig durchgeführt wird. Gerade die besonders kranken Frühgeborenen benötigen einerseits zahlreiche diagnostische Blutentnahmen und sind andererseits prädestiniert für die Entwicklung einer Hirnblutung.

Bei 4 der 20 im Rahmen unserer Studie untersuchten Frühgeborenen trat eine Hirnblutung auf. Dabei entwickelte ein Frühgeborenes eine Blutung I. Grades, zwei eine Blutung II. und eines eine Blutung IV. Grades. Alle Kinder hatten ein Gestationsalter unter 26 Wochen und gehörten damit zum Kollektiv mit besonders hohem Risiko. Das Studiendesign war nicht darauf angelegt, einen Zusammenhang zwischen Blutentnahmen und der Entwicklung von Hirnblutungen zu untersuchen. Für eine solche Fragestellung wären kontrollierte Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig.

4.3 Neue Fragestellungen

Das Design der Studie sah vor, alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g während einer Blutentnahme aus dem NAK mittels NIRS zu überwachen. Das Ziel dieser Studie war die Beobachtung einer Routinemaßnahme. Die Krankenschwestern sollten die Blutentnahmen „wie üblich“ durchführen. Es zeigte sich, dass Aspirationsmengen und Aspirationszeiten stark variierten, aber in einem, in der Literatur als „üblich“ angesehenen Bereich lagen. Sowohl das unterschiedliche Handling durch die einzelnen Krankenschwestern, als auch die verschiedenen Laboranforderungen, führten zu einer erheblichen Spannweite der Abnahmemengen von 1,4 bis 7 ml/kg. Die Abnahmegeschwindigkeiten variierten zwischen 26 - 75

Sekunden (Median: 40 Sekunden). Nur nach 17 der 20 Blutentnahmen wurde nach der Blutaspiration auch Kochsalzlösung in unterschiedlichen Mengen injiziert. Daher ist es nicht möglich, anhand unserer Daten Aussagen zu machen über Einfluss von Entnahmevolumen, Geschwindigkeit der Entnahme oder der Rückgabe des Mischblutes und der Spülung mit Kochsalzlösung auf die Veränderungen des CBV und der zerebralen Oxygenierung. Unsere Studie, die Beobachtung einer Routinesituation, hat folgende Fragen aufgeworfen, die Gegenstand weiterer bereits initiiert Untersuchungen sind: Können die in dieser Studie gezeigten Effekte auf die zerebrale Hämodynamik und Oxygenierung durch Verlangsamung des Abnahmetempos und/oder des Tempos der Injektion von Mischblut und physiologischer Kochsalzlösung reduziert werden? Welchen Einfluß hat die entnommene Blutprobenmenge auf das Ausmaß der Veränderungen? Hat eine Blutentnahme aus dem Nabelvenenkatheter ebenfalls Auswirkungen auf die zerebrale Hämodynamik und Oxygenierung? Welche Effekte hat eine kapilläre Blutabnahme, die schmerzhaft ist und damit Schreien induziert? Hier ist der Hinweis auf die Untersuchungen von Brazy et al. wichtig, die mit der NIRS zeigten, dass es beim Weinen eines Neugeborenen ebenfalls zu einer Veränderung des CBV und einem Abfall der zerebralen Oxygenierung kommt, und zwar insbesondere bei Kindern mit respiratorischen Problemen (7).

Wegen der nicht-standardisierten Untersuchungssituation war es nicht möglich, bei den 20 untersuchten sehr kleinen Frühgeborenen einen Zusammenhang zwischen dem Alter des Kindes, dem Gewicht und den Veränderungen der gemessenen Parametern zu analysieren. Es ist denkbar, dass Frühgeborene mit geringem Gestationsalter eine deutlichere Reduzierung des Blutvolumens und der Oxygenierung des Gehirns aufweisen.

Zusammenfassend zeigt unsere Untersuchung, dass die Blutentnahme aus dem NAK eine Reduzierung des CBV und der zerebralen Oxygenierung induziert. Weitere Studien sind notwendig, um die Bedeutung dieser Ergebnisse zu untersuchen und Alternativen zu prüfen, bevor Änderungen in der klinischen Praxis empfohlen werden können. Unsere Ergebnisse zeigen auch, dass Blutentnahmen bei Neugeborenen und insbesondere bei sehr kleinen

Frühgeborenen immer kritisch auf ihre Notwendigkeit geprüft werden sollten, auch wenn die Entnahme über einen Katheter problemlos möglich ist. Labormethoden, für die minimale Probenmengen ausreichen, müssen eingesetzt und das notwendige Volumen zuvor genau berechnet werden.

Weitere Studien sind notwendig, um die optimale Form der Blutentnahme zu finden.

5. Zusammenfassung

Zerebrale Läsionen wie intraventrikuläre und periventrikuläre Blutungen und die periventrikuläre Leukomalazie sind wesentlich für spätere motorische und intellektuelle Entwicklungsstörungen Frühgeborener verantwortlich. In ihrer Genese spielt eine Instabilität der zerebralen Hämodynamik in den ersten Lebenstagen eine wichtige Rolle. Maßnahmen, die zu akuten Veränderungen der zerebralen Hämodynamik führen, sollten daher vermieden werden.

Ziel dieser Arbeit war es, die Frage zu klären, ob eine Blutentnahme aus einem Nabelarterienkatheter (NAK) bei sehr kleinen Frühgeborenen zu Veränderungen der zerebralen Hämodynamik führt. Zur Messung von Veränderungen des zerebralen Blutvolumens und der zerebralen Oxygenierung wurde die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) eingesetzt. Sie nutzt die Transparenz biologischer Gewebe für nahinfrarotes Licht und die Tatsache, dass im Hirngewebe nur wenige Chromophore in sich ändernden Konzentrationen vorliegen: oxygeniertes Hämoglobin (O_2Hb), desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) und die Cytochromoxydase. Durch Einsatz von Laserlicht 4 verschiedener Wellenlängen können Konzentrationsveränderungen dieser Chromophore gemessen und Veränderungen des zerebralen Blutvolumens und der zerebralen Oxygenierung (HbD) berechnet werden. Die Vorteile der NIRS liegen in der Nicht-Invasivität und der Möglichkeit der kontinuierlichen, bettseitigen Erhebung von Daten.

20 Frühgeborene (530-1500 g) wurden während einer diagnostischen Blutentnahme aus einem NAK mit der NIRS und zeitgleicher Aufzeichnung der Vitalparameter untersucht. Die Messergebnisse zeigen, dass die Blutentnahme aus dem NAK einen signifikanten Abfall des O_2Hb induzierte, während das HHb konstant blieb. Es resultierte ein signifikanter Abfall des CBV und des HbD. Das bedeutet, dass es durch die Blutentnahme zu einer akuten Reduktion der globalen Oxygenierung des Hirngewebes und somit zu einer Reduktion der zerebralen Sauerstoffversorgung kommt.

Die Tatsache, dass Blutentnahmen in der besonders vulnerablen Phase der ersten Lebenstage bei sehr kranken Frühgeborenen häufig durchgeführt werden müssen, sollte Anlass geben, jede Blutentnahme kritisch auf ihre Notwendigkeit zu hinterfragen und kleinste Probemengen zu entnehmen, um ein mögliches Risiko für das Kind zu minimieren. Folgestudien sind notwendig, um die optimale Form der Blutentnahme zu finden.

6. Literaturverzeichnis

1. **Barfield, C.**, Yu, V., Noma, O., Kukita, J., Cussen, L.J., Oates, A., Walker, A.M. (1999):
Cerebral blood volume measured using near-infrared spectroscopy and radiolabels in the immature lamb brain.
Pediatr. Res. 46, 50-56.
2. **Barrington, K.J.** (2000):
Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter design (end vs side hole).
Cochrane database Syst. Rev. 2000(2), CD000508.
3. **Barrington, K.J.** (2000):
Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin.
Cochrane database Syst. Rev. 2000(2), CD000507.
4. **Barrington, K.J.** (2000):
Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter materials.
Cochrane database Syst. Rev. 2000(2), CD000949.
5. **Benders, M.**, Meinesz, J., Dorrepaal, C., Steendijk, P., van Bel, F., van de Bor, M. (1999):
Effect of exchange transfusion on brain perfusion and electrocortical brain activity in newborn lambs.
Biol. Neonate 75, 130-136.
6. **Brazy, J.** (1988):
Effects of crying on cerebral blood volume and cytochrome aa3.
J. Pediatr. 112, 457-61.
7. **Brazy, J.** (1991):
Near-infrared spectroscopy.
Clin. Perinatol. 18(3), 519-34.
8. **Brun, N.C.**, Moen, A., Borch, K., Saugstad, O.D., Greisen, G. (1997):
Near-infrared monitoring of cerebral tissue oxygen saturation and blood volume in newborn piglets.
Am. J. Physiol. 273, H682-6.
9. **Bucher, H.U.**, Edwards, A.D., Lipp, A.E., Duc, G. (1993):
Comparison between near infrared spectroscopy and ¹³³xenon clearance for estimation of cerebral blood flow in critical ill preterm infants.
Pediatr. Res. 33, 56-60.

-
10. **Bucher**, H.U., Moser, T., v. Siebenthal, K., Keel, M., Wolf, M., Duc, G. (1995):
Sucrose reduces pain reaction to heel lancing in preterm infants: a placebo-controlled, randomized and masked study.
Pediatr. Res. 38, 332-5.
 11. **Butt**, W., Gow, R., Whyte, H., Smallhorn, J., Koren, G. (1985):
Complications resulting from use of arterial catheters: retrograde flow and rapid elevation in blood pressure.
Pediatrics 76, 250-254.
 12. **Chance**, B., Nioka, S., Kent, J., McCully, K., Fountain, M., Greenfeld, R., Holtom, G. (1988):
Time-resolved spectroscopy of hemoglobin and myoglobin in resting and ischemic muscle.
Anal. Biochem. 174(2), 698-707.
 13. **Chance**, B., Leigh, J.S., Miyake, H., Smith, D.S., Nioka, S., Greenfeld, R., Finander, M., Kaufmann, K., Levy, W., Young, M., Cohen, P., Yoshioka, H., Boretsky, R. (1988):
Comparison of time-resolved and unresolved measurements of deoxyhemoglobin in brain.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 4971-4975.
 14. **Cooper**, C.E., Elwell, C.E., Meek, J.H., Matcher, S.J., Wyatt, J.S., Cope, M., Delpy, D.T. (1996):
The noninvasive measurement of absolute cerebral deoxyhemoglobin concentration and mean optical path length in the neonatal brain by second derivative near infrared spectroscopy.
Pediatr. Res. 39, 32-38.
 15. **Cowan**, F., Thoresen, M. (1987):
The effects of intermittent positive pressure ventilation on cerebral arterial and venous blood flow velocities in the newborn infant.
Acta Pediatr. Scand. 76(2), 239-247.
 16. **Delpy**, D.T., Cope, M., van der Zee, P., Arridge, S., Wray, S., Wyatt, J.S., (1988):
Estimation of optical path length through tissue from direct time of flight measurement.
Phys. Med. Biol. 33(12), 1433-1442.
 17. **Duncan**, A., Meek, J.H., Clemens, M., Elwell, C.E., Fallon, P., Tyszczuk, L., Cope, M., Delpy, D.T. (1996):
Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy.
Pediatr. Res. 39(5), 889-94.

18. **Edwards, A.D., Wyatt, J.S., Richardson, C., Delpy, D.T., Cope, M., Reynolds, E.O.R. (1988):**
Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy.
Lancet 2(8614), 770-1.
19. **Edwards, A.D., McCormick, D.C., Roth, S.C., Elwell, C.E., Peebles, D.M., Cope, M., Wyatt, J.S., Delpy, D.T., Reynolds, E.O.R. (1992):**
Cerebral hemodynamic effects of treatment with modified natural surfactant investigated by near infrared spectroscopy.
Pediatr. Res. 32, 532-536.
20. **Edwards, A. D. (1995):**
Near infrared spectroscopy.
Eur. J. Pediatr. 154(3), 19-21.
21. **Fahnenstrich, H. (1993):**
Nahinfrarotspektroskopie - eine neue Methode zum nicht invasiven Monitoring zerebraler Hämodynamik.
Klin. Pädiatr. 205, 398-403.
22. **Finnström, O., Olausson, P.O., Sedin, G., Serenius, F., Svenningsen, N., Thiringer, K., Tunell, R., Wennergren, M., Wesström, G. (1997):**
The Swedish national prospective study on extremely low birth weight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care.
Acta Paediatr. 86, 503-511.
23. **Finnström, O., Otterblad Olausson, P., Sedin, G., Serenius, F., Svenningsen, N., Thiringer, K., Tunell, R., Wesström, G. (1998):**
Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birth weight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study.
Acta Pediatr. 87(10), 1055-1060.
24. **Fitch, W., MacKenzie, E.T., Harper, A.M. (1975):**
Effect of sympathectomy on the autoregulation of cerebral blood flow.
In: Harper, M., Jennet, B., Miller, D. and Rowan, J., (Eds): Blood flow and metabolism in the brain.
S. 2.12-2.16. New York: Churchill-Livingston.
25. **Goddard-Finegold, J., Armstrong, D., Zeller, R. (1982):**
Intraventricular hemorrhage following volume expansion after hypovolemic hypotension in the newborn beagle.
J. Pediatr. 100, 796-799.

26. **Goddard-Finegold**, J., Louis, P., Rodriguez, D., David, Y., Contant, C., Rolfe, P. (1998):
Correlation of near infrared spectroscopy cerebral blood flow estimations and microsphere quantitations in newborn piglets.
Biol. Neonate 74, 376-384.
27. **Gratton**, G., Maier, J.S., Fabiani, M., Mantulin, W.W., Gratton, E. (1994):
Feasibility of intracranial near-infrared optical scanning.
Psychophysiology 31(2), 211-215.
28. **Hack**, M., Fanaroff, A.A. (1999):
Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990's.
Early Hum. Dev. 53(3), 193-218.
29. **Hussain**, N., Galal, M., Ehrenkranz, R.A., Herson, V.C., Rowe, J.C. (1998):
Pre-discharge outcomes of 22-27 weeks gestational age infants born at tertiary care centers in Connecticut: implications for perinatal management.
Conn. Med. 62(3), 131-137.
30. **Jöbsis**, F.F. (1977):
Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters.
Science 198 (4323), 1264-1267.
31. **Jöbsis**, F.F., Keizer, J.H., LaManna, J.C., Rosenthal, M. (1977):
Reflectance spectrophotometry of cytochrom aa3 in vivo.
J. Appl. Physiol. 43(5), 858-872.
32. **Jöbsis-Vander Vliet**, F.F., Piantadosi, C.A., Sylvia, A.L., Lucas, S.K., Keizer, H.H. (1988):
Near-infrared monitoring of cerebral oxygen sufficiency. I Spectra of cytochrome c oxydase.
Neurol. Res. 10(1), 7-17.
33. **Lehninger**, A.L., Nelson, D.L., Cox, M.M. (1994):
Prinzipien der Biochemie, 2. Aufl.
Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag;
s. bes. S. 129.
34. **Lorenz**, J.M. (2000):
Survival of the extremely preterm infant in North America in the 1990s.
Clin. Perinatol. 27(2), 255-262.
35. **Lott**, J.W., Conner, G.K., Phillips, J.B. (1996):
Umbilical artery catheter blood sampling alters cerebral blood flow velocity in preterm infants.
J. Perinatol. 16, 341-345.

-
36. **Miall-Allen**, V., de Vries, L., Dubowitz, L., Whitelaw, A. (1989):
Blood pressure fluctuation and intraventricular hemorrhage in the preterm infant of less than 31 weeks' gestation.
Pediatrics 83, 657-661.
37. **Omar**, S., Greisen, G., Ibrahim, M., Youssef, A., Friis-Hansen, B. (1985):
Blood pressure responses to care procedures in ventilated preterm infants.
Acta Paediatr. 74, 920-924.
38. **Papile**, L.A., Burstein, J., Burstein, R., Koffler, H. (1978):
Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1,500 gm.
J. Pediatr. 92 (4), 529-534.
39. **Perlmann**, J., McMenamin, J., Volpe, J.J. (1983):
Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage.
N. Engl. J. Med. 309, 204-209.
40. **Perlmann**, J., Volpe, J.J. (1983):
Suctioning in the preterm infant: effects on cerebral blood flow velocity, intracranial pressure and arterial blood pressure.
Pediatrics 72 (3), 29-34.
41. **Reynolds**, E.O.R., Meek, J. (1994):
Prevention of periventricular hemorrhage.
Pediatrics 93(4), 677-679.
42. **Roll**, C., Knief, J., Horsch, S., Hanssler, L. (2000):
Effect of surfactant administration on cerebral hemodynamics and oxygenation in premature infants - A near infrared spectroscopy study.
Neuropediatrics. 31(1), 16-23.
43. **Roll**, C., Horsch, S., Hüsing, J., Hanssler, L. (2000):
Kleine Frühgeborene tolerieren die axilläre Temperaturmessung nicht besser als die rektale.
Z. Geburtsh. Neonatol. 204, 193-197.
44. **Roll**, C., Horsch, S., Knief, J., Hüsing, J., Hanssler, L. (2001):
Vergleich der Effekte von endotrachealem Absaugen und Surfactantapplikation auf Hämodynamik und Oxygenierung Frühgeborener—Eine Nahinfrarotspektroskopie-Studie.
Z. Geburtsh. Neonatol. 205, 104-109.
45. **Shah**, A., Kurth, C., Gwiazdowski S., Chance, B., Delivoria-Papadopoulos, M. (1992):
Fluctuations in cerebral oxygenation and blood volume during endotracheal suctioning in premature infants.
J. Pediatr. 120, 769-774.

-
46. **Skov, L., Pryds, O., Greisen, G. (1991):**
Estimating cerebral blood flow in newborn infants: comparison of near infrared spectroscopy and ¹³³Xe clearance.
Pediatr. Res. 30, 570-573.
 47. **Skov, L., Ryding, J., Pryds, O., Greisen, G. (1992):**
Changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume during endotracheal suctioning in ventilated neonates.
Acta Pediatr. 81(5), 389-393.
 48. **Skov, L., Hellström-Westas, L., Jacobsen, T., Greisen, G., Svenningsen, N.W. (1992):**
Acute changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume in preterm infants during surfactant treatment.
Neuropediatrics 23(3), 126-130.
 49. **Taylor, G.A. (1997):**
Recent advances in neonatal cranial ultrasound and Doppler techniques.
Clin. Perinatol. 24(3), 677-691.
 50. **Tsuji, M., duPlessis, A., Taylor, G., Crocker, R., Volpe, J.J. (1998):**
Near infrared spectroscopy detects cerebral ischemia during hypotension in piglets.
Pediatr. Res. 44(4), 591-595.
 51. **Tommiska, V., Heinonen, K., Ikonen, S., Kero, P., Pokela, M.L., Renlund, M., Virtanen, M., Fellman, V. (2001):**
A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997.
Pediatrics 107(1), E2.
 52. **The Victorian Infant Collaborative Study Group (1997):**
Improved outcome into the 1990s for infants weighing 500-999 g at birth.
Arch. Dis. Child. 77(2), F91-94.
 53. **The Victorian Infant Collaborative Study Group (1997):**
Outcome at 2 years of children 23-27 weeks' gestation born in Victoria in 1991-1992.
J. Paediatr. Child Health 33(2), 161-165.
 54. **van de Bor, M., Manon, J., Benders, M., Dorrepal, C., van Bel, F., Brand, R. (1994):**
Cerebral blood volume changes during exchange transfusions in infants born at or near term.
J. Pediatr. 125, 617-621.
 55. **Volpe, J.J. (1989):**
Intraventricular hemorrhage in the premature infant – current concepts. Part I.
Ann. Neurol. 25(1), 3-11.

-
56. **Volpe, J.J.** (1989):
Intraventricular hemorrhage in the premature infant – current concepts.
Part II.
Ann. Neurol. 25(2), 109-116.
57. **Volpe, J.J.** (1997):
Brain injury in the premature infant - from pathogenesis to prevention.
Brain Dev. 19(8), 519-534.
58. **Volpe, J.J.** (2000):
Neurology of the Newborn. 4.Ed.
Philadelphia: Saunders.
59. **Wood, N.S.**, Marlow, N., Costeloe, K., Gibson, A.T., Wilkinson, A.R. (2000):
Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth.
EPICure Study Group.
N. Engl. J. Med. 343(6), 378-384.
60. **Wray, S.**, Cope, M., Delpy, D.T., Wyatt, J.S., Reynolds, E.O.R. (1988):
Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrom aa3
and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation.
Biochem. Biophys. Acta 933(1), 184-192.
61. **Wyatt, J.S.**, Cope, M., Delpy, D.T., Richardson, C.E., Edwards, A.D., Wray, S., Reynolds, E.O.R. (1990):
Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near infrared spectroscopy.
J. Appl. Physiol. 68(3), 1086-1091.
62. **Wyatt, J.S.**, Cope, M., Delpy, D.T., Van der Zee, P., Arridge, S., Edwards, A.D., Reynolds, E.O.R. (1990):
Measurement of optical path length for cerebral near-infrared spectroscopy in newborn infants.
Dev. Neurosci. 12(2), 140-144.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Absorptionspektren von Hämoglobin und Cytochromoxydase modifiziert nach Wray 1988	19
Abbildung 2:	Schematische Darstellung des Messaufbaus	23
Abbildung 3:	Foto des Messaufbaus	24
Abbildung 4:	Foto des NIRS-Sensors	24
Abbildung 5:	Schematische Darstellung der Sensorfunktion	25
Abbildung 6:	Foto des Versuchsaufbaus – nachgestellt an einem gesunden älteren Frühgeborenen	33
Abbildung 7:	Foto : Befestigung des NIRS-Sensors am Kopf des Kindes	34
Abbildung 8:	Schematische Darstellung des Ablaufs einer Blutentnahme aus dem NAK	35
Abbildung 9:	Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler des O ₂ -Hb während der Blutentnahmephasen	45
Abbildung 10:	Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler des HHb während der Blutentnahmephasen	46
Abbildung 11:	Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler des tHb während der Blutentnahmephasen	48
Abbildung 12:	Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler des CBV während der Blutentnahmephasen	49
Abbildung 13:	Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler des HbD während der Blutentnahmephasen	50

Anlagen

Anlage 1	Datenerhebungsbogen: Anamnese des Kindes	36
Anlage 2	Datenerhebungsbogen: Status des Kindes zum Zeitpunkt der Untersuchung	37
Anlage 3	Original NIRS-Aufzeichnung während einer Blutentnahme aus einem NAK	55
Anlage 4	Original NIRS-Aufzeichnung während einer Blutentnahme aus einem NAK	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ursächliche Faktoren für Änderungen der NIRS-Parameter	28
Tabelle 2:	Klinische Details zum Patientenkollektiv	32
Tabelle 3:	Details der Blutentnahmen	42
Tabelle 4:	Verlauf des O ₂ Hb	44
Tabelle 5:	Verlauf des HHb	45
Tabelle 6:	Verlauf des tHb	47
Tabelle 7:	Verlauf des CBV	49
Tabelle 8:	Verlauf des HbD	50
Tabelle 9:	Verlauf der Herzfrequenz	51
Tabelle 10:	Verlauf der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung	52
Tabelle 11:	Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks	53
Tabelle 12:	Verlauf des transkutan gemessenen Sauerstoffpartialdrucks	53
Tabelle 13:	Verlauf des transkutan gemessenen Kohlendioxidpartialdrucks	54

Danksagung:

Dass ein in wissenschaftlicher Arbeit noch gänzlich unerfahrener Mediziner der Unterstützung beim Planen und Verfassen seiner Dissertation bedarf, liegt auf der Hand. So wäre auch diese Arbeit niemals ohne die unschätzbare wertvolle Mithilfe einiger mir nahestehender Personen, die hier nicht unerwähnt bleiben sollen, vollendet worden.

Mein größter Dank gilt Frau PD Dr. med. C. Roll. Sie hat zunächst mein Interesse für diesen Themenbereich geweckt. Ihre Begeisterung und ihr Optimismus sprangen auf mich über, sodass es mir leicht fiel, mich für die Mitarbeit an dieser Studie zu entscheiden. Meine Dissertation und meine Art wissenschaftlich zu denken und zu schreiben wurde in vielen gemeinsamen Stunden geprägt. Besonders geschätzt habe ich die konstruktiven fachlichen Diskussionen und persönlichen Gespräche. Mir ist bewusst, dass das Vertrauen und Verständnis, dass sie mir entgegen gebracht hat, nicht selbstverständlich ist. Sie hat nicht nur das Equipment zur Verfügung gestellt und für die Veröffentlichung der Ergebnisse gesorgt, sondern sich auch immer Zeit genommen, mein Manuskript kritisch durchzusehen und die noch so kleinsten Probleme und Fragen zu klären. Eine bessere „Doktormutter“ hätte ich mir nicht wünschen können.

Ferner danke ich dem NIRS-Team der Neonatologie: Dr. med. S. Horsch, M. Käunicke und J. Krug, die alle maßgeblich zum Gelingen der experimentellen Phase dieser Arbeit beigetragen haben. Ohne ihre Unterstützung wäre die Datenerhebung nicht möglich gewesen.

Die Zahl derer, die an dieser Studie mitgewirkt haben, ist zu groß, um alle Beteiligten namentlich zu erwähnen. Darum möchte ich hiermit den Krankenschwestern, Krankenpflegern und Ärzten der Station K1 und des Perinatalzentrums der Klinik und Poliklinik für Kinder- u. Jugendmedizin des Universitätsklinikums in Essen danken. Obwohl wir manchmal den Ablauf auf den Stationen erheblich störten und trotz der oft schwierigen Platzierung der NIRS-Sensoren an den kleinen Köpfen der Frühgeborenen blieben sie stets geduldig und verständnisvoll.

Besonders erwähnen möchte ich auch, dass unser NIRS-Team zuverlässig über die Geburt neuer Patienten durch das Pflegepersonal informiert wurde.

Eine wesentliche Hilfe war auch mein Partner Joachim Käunicke, der mir zu jeder Zeit in allen PC- und technischen Fragen beratend zur Seite stand. Darüber hinaus zeigte er viel Geduld und liebevolles Verständnis für meine Motivationskrisen und Launen bei der Durchführung der Studie und dem Verfassen der Arbeit.

Nicht zuletzt danke ich meiner Mutter für die vielen Stunden des zeitaufwendigen Korrekturlesens.

Nicht vergessen möchte ich die Eltern unserer kleinen Patienten, die trotz ihrer persönlichen Sorgen um ihr Neugeborenes der wissenschaftlichen Untersuchung ihre Zustimmung gaben.

Lebenslauf



Britta-Maria Hüning

Vosskühlerstr.15
45147 Essen
0201 / 8745862
Email: Britta-Maria.Huening@uni-essen.de

Persönliche Daten:

- geboren am: 17.01.1976
- Geburtsort: Essen
- Familienstand: ledig

Schulausbildung:

1986-1995	BMV-Gymnasium der Augustiner Chorfrauen, Essen
21.6.1995	Allgemeine Hochschulreife

Hochschulstudium:

WS1995/96- WS 2001/02	Studium der Humanmedizin an der Universität-Gesamthochschule Essen
11.09.1997	Physikum
18.09.1998	Erstes Staatsexamen
13.09.2000	Zweites Staatsexamen
16.10.2000	Beginn des chirurgischen Tertials des Praktischen Jahres in der Unfallchirurgie des Universitäts- Klinikums, Essen
01.02.2001	Beginn des Internistischen Tertials am Kantonsspital Luzern, Schweiz
01.06.2001	Beginn des pädiatrischen Tertials in der Kinderklinik des Universitäts- Klinikums, Essen
27.11.2001	Drittes Staatsexamen
04.12.2001	Erteilung der vorläufigen Approbation